

**ÜBER DIE HÄUFIGKEIT VERSCHIEDENER
KLINISCHER SYMPTOME UND
PATHOLOGISCHER LABORBEFUNDE BEI UNTER
ZÖLIAKIEVERDACHT BIOPSIERTEN KINDERN
UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE
INDIKATION ZUR DÜNNDARMSAUGBIOPSIE**

Ariadne Malamitsi

—
1975
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0003

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

ÜBER DIE HÄUFIGKEIT VERSCHIEDENER KLINISCHER SYMPTOME
UND PATHOLOGISCHER LABORBEFUNDE BEI UNTER ZÖLIAKIE-
VERDACHT BIOPSIERTEN KINDERN UND IHRE BEDEUTUNG FÜR
DIE INDIKATION ZUR DÜNNDARMSAUGBIOPSIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ariadne Malamitsi

aus Athen

1975



Referent: Prof. Dr. K. Betke
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der Doktor-Prüfung: 15. 7. 1975

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	4
Ergebnisse	14
Besprechung	25
Zusammenfassung	31
Literaturverzeichnis	33
Abbildungen	38
Computer-Fragebogen	49

EINLEITUNG

Im Jahre 1888 machte Samuel Gee in seiner Arbeit "On the coeliac affection" zum erstenmal auf ein Krankheitsbild aufmerksam, welches er aus dem großen Sammeltopf der Abdominaltuberkulose herausheben wollte. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß es sich bei dieser Krankheit um die Zöliakie, wie wir sie seit der Erstbeschreibung Gee's nennen, handelte. Seine klassische, klinische Beschreibung lautete auszugsweise folgendermaßen: "The faeces are loose, not formed, but not watery; more bulky than the food taken would seem to account for; pale in colour, as if devoid of bile; yeasty, frothy, an appearance probably due to fermentation; stinking, stench often great" ...

"The patient wastes more in the limbs than in the face. In the limbs, emaciation is at first more apparent to hand than to eye, the flesh feeling soft and flabby. Muscular weakness great" ...

"The belly is mostly soft, doughy, and inelastic; sometimes distended and rather tight," (9)

In den folgenden vierzig bis sechzig Jahren wurden einige biochemische Parameter (15, 34) der Erkrankung beschrieben und immer wieder diätetische Vorschläge gemacht. So empfahl Otto Heubner im Jahre 1909 (16) Frauenmilch als hilfreiches Diätetikum, Sidney Haas (10) eine Bananendiät, Howland (17) das konsequente Vermeiden aller Kohlehydrate und Fanconi 1928 (8) die mehlfreie Früchte-Gemüse-Buttermilch-Diät. Alle diese Diäten waren, wie wir heute wissen, glutenfrei und mußten erfolgreich sein. Dennoch war es nur eine Erfahrungstatsache, daß sie den Kindern guttaten, und die genannten Autoren vermochten nicht zu definieren, was den Kindern eigentlich schadete. Erst im Jahre 1950 machte der Holländer W.K. Dicke hierzu die entscheidende Entdeckung. In seiner Doktorarbeit "Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansorten op de lijder aan coeliakie" (7) berichtet er über den schädlichen Effekt von Weizen auf zöliakiekranken Kinder. In der Folgezeit erkannte man, daß nicht nur der Weizenkleber, sondern auch Gerste-, Hafer- und Roggenkleber für diese Kinder schädlich waren.

Von nun an war die diätetische Behandlung zöliakiekranker Kinder kein größeres Problem mehr. Obwohl die Pathogenese nach wie vor im Dunkeln blieb und auch über die Dauer der notwendigen Diät keine Klarheit bestand, sprach sich die Mehrzahl der Autoren dafür aus (28), daß die Diät solange eingehalten werden sollte, wie die klinischen Symptome sichtbar waren. Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, daß die Diagnose Zöliakie nicht immer eindeutig zu stellen war. Wenn inzwischen auch andere Krankheitseinheiten aus der Malabsorptionsgruppe - wie z. B. die cystische Pankreasfibrose - durch die Bestimmung der Schweißelektrolyte herausdifferenziert werden konnten, so galt dies noch nicht für andere Formen der Verdauungsinsuffizienz. Außerdem waren aufwendige Methoden wie die Gliadin- bzw. Glutenbelastung (19) mit nachfolgender quantitativer Stuhlfettbestimmung, abgesehen davon, daß sie nur selten durchgeführt wurden, nicht immer zweifelsfrei. Ja oft blieb die Krankheit monatelang unklar und lange stationäre Aufenthalte von einem halben Jahr und länger bestätigen dies.

Es bedeutete daher einen großen diagnostischen Fortschritt, als Margot Shiner (27) die von Paulley 1954 (24) beschriebenen strukturellen Veränderungen im Dünndarm 1957 an biopsierter Dünndarmmukosa nachweisen konnte. In den folgenden Jahren wurden die Biopsieinstrumente immer mehr verfeinert und verbessert, so daß es immer einfacher wurde, selbst bei kleinsten Kindern Dünndarmsaugbiopsien durchzuführen (30). Zahlreiche Untersucher kamen in der Folge überein, daß der Dünndarmmukosaschaden das Charakteristikum Nummer Eins der Zöliakie ist (36). Dies fand seinen Ausdruck in der Zöliakie-Definition, wie sie 1974 beim Zweiten Internationalen Zöliakie-Symposium in Leyden ausgesprochen wurde (36). Danach ist dann eine Zöliakie wahrscheinlich, wenn erstens unter einer glutenhaltigen Ernährung die Dünndarmmukosa eine eindeutige morphologische Veränderung zeigt, sie zweitens sich auf alleinigen Glutenentzug normalisiert und drittens unter einer Glutenexposition wieder auftritt.

Wenn auch die Tatsache, daß Gluten bei Zöliakiekranken einen Dünndarmmukosaschaden auslöst, nichts über das pathogenetische Prinzip dabei aussagt - in diesem Zusammenhang soll auch nicht weiter

auf die Diskussion der Pathogenese eingegangen werden - so hatte man nun doch mit der Dünndarmsaugbiopsie erstmals ein erstklassiges diagnostisches Instrument in der Hand, das über die ledigliche Beobachtung der Folgen des mehr oder minder ausgedehnten Dünndarmschadens hinausging. Es sollte sich dann auch bald die für viele überraschende Feststellung einstellen, daß die Glutenempfindlichkeit lebenslang bestehen bleibt (diese Feststellung ist auch ein Teil der Definition heute), unabhängig von seinen klinischen Auswirkungen. Der sich schon früher andeutende pathogenetische Zusammenhang zwischen der kindlichen Zöliakie und der erwachsenen Spure war damit noch deutlicher gemacht. Weiterhin war es überraschend, daß es eine ganze Reihe symptomarmer Kinder gab, bei denen eine Zöliakie aufgrund der oben genannten Definition angenommen werden mußte. - Das bedeutete aber nichts anderes, als daß nun die Notwendigkeit erwuchs, einmal die Symptome und Befunde neu am Biopsieergebnis zu orientieren und damit die Zöliakie von der klinischen und laborchemischen Seite besser zu definieren als vorher, und zum anderen klarzulegen, welche Symptome und Befunde für die Zöliakie verdächtig sind und eine Dünndarmsaugbiopsie nach sich ziehen müssen.

Man kann sich diesem Problem nicht nähern, indem man lediglich die Symptome und Befunde noch unbehandelter Zöliakiekinder auflistet und sie dann nach den Prozentzahlen ihrer Häufigkeit ordnet, wie das eine übliche Gepflogenheit ist, sondern es müssen alle auf einen Zöliakieverdacht hin biopsierten Kinder im nachhinein nach ihren Symptomen und Befunden analysiert werden, um schließlich die zöliakietypische Kombination (wenn es diese überhaupt gibt) im Vergleich zu den Nicht-Zöliakien herauszudifferenzieren. Eine derartige retrospektive Untersuchung wurde meines Wissens nach nie unternommen und ist das Thema der vorliegenden Arbeit.

MATERIAL UND METHODEN

Da die Untersuchung an dem morphologischen Erscheinungsbild der Dünndarmmukosa orientiert wird, soll die Methode der Mukosage-winnung, die Dünndarmsaugbiopsie, zunächst ausführlich beschrieben werden.

Die Dünndarmsaugbiopsie

Nachdem Pauley (24) bereits 1954 strukturelle Veränderungen an der Dünndarmmukosa Zöliakiekranker beschrieb, entwickelten Shiner und andere (29) Methoden der bioptischen Schleimhautgewinnung. Im Laufe der Jahre wurden sie verfeinert, und es stehen uns heute im wesentlichen drei technische Prinzipien zur Verfügung.

Die erste und älteste Methode ist die über einen Bowden-Zug funk-tionierende Kapsel. Dabei hängt das Messerchen an einem Drahtzug und wird über diesen betätigt. Das System hat den Nachteil, daß es relativ starr und unbeweglich und nicht sehr zuverlässig ist (3).

Ein zweiter Weg der Schleimhautgewinnung geht über ein Luftso-gprinzip (6). Dieses System hat den Vorteil einer hohen Flexibilität und Zuverlässigkeit. Allerdings kann bei einer Sondenlegung nur ein Schleimhautstück gewonnen werden.

Die dritte Methode ist ein hydraulisches Prinzip. Hier besteht die Möglichkeit, mit einer Sondenlegung multiple Gewebsentnahmen durch-zuführen. Hydraulisch funktionierende Biopsiesonden sind größer und weniger flexibel als die unter 2 genannten und finden vor allem in der Erwachsenen-Gastroenterologie ihre Anwendung (1).

Die in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Patienten wurden aus-schließlich mit einer sogenannten pädiatrischen Watson-Kapsel, einer Fortentwicklung der über Luftso-g funktionierenden Crosby-Kugler Kapsel biopsiert (21). Die Patienten wurden mit 1 - 2 mg/kg Truxal^(R) i. m. oder später 1 - 2 mg/kg Valium^(R) i. v. sediert und erhielten 5 bzw. 10 mg Metoclopramide (Paspertin^(R)) zur Öffnung des Pylorus

und zur Anregung der Peristaltik i. v. injiziert. Vor Biopsiebeginn waren sie mindestens 6 - 8 Stunden nüchtern; gelegentlich erhielten sie etwas klare Flüssigkeit zu trinken.

Nicht einmal kam es zu einer Darmperforation oder einer größeren Darmblutung. Ein auf die Biopsie zurückzuführendes Fieber wurde bei den Patienten nicht beobachtet. Das mag zum großen Teil darauf zurückzuführen sein, daß die Kapselperforation nur 2 - maximal 2,2 mm - im Durchmesser betrug (31). Da die Dünndarmsaugbiopsie so ein relativ ungefährlicher Eingriff ist, wurde sie immer häufiger ambulant durchgeführt.

In aller Regel wurde das Mukosastück aus der Gegend der flexura duodeno-jejunalis entnommen, anschließend auf einem Filterpapier ausgebreitet und in 4 %igem, neutral gepuffertem Formol fixiert. Drei Stunden nach der Entnahme ließ sich das Gewebsstück unter dem Stereomikroskop bei 10- bis 40facher Vergrößerung am besten beurteilen (2). Mit dieser Lupenmikroskopie ist man in der Lage, die Zottenform, den Oberflächenepithelsaum und die Zottenhöhe gut zu beurteilen. Im Anschluß daran wurde die Schleimhaut noch histologisch untersucht.

Als stereomikroskopisch normale Mukosa bezeichnen wir in Übereinstimmung mit J. Walker-Smith (37) und C.E. Rubin e. a. (26) hohe, schlanke, blatt- und fingerförmige Zotten mit einem deutlich sichtbaren, breiten Oberflächenepithelsaum. Auch firstartige Zotten, wenn sie nicht ausschließlich vorhanden waren, wurden noch als normal angesehen.

Zottenverplumpungen, Verkürzungen und hirnwindungsartige Verschmelzungen wurden als partielle Zottenatrophien klassifiziert, ohne daß weitere Unterteilungen der partiellen Zottenatrophien, wie in der Literatur mitgeteilt, getroffen wurden (32). Als schwerstpathologische Form sahen wir die völlig flache, zottenlose Mukosa oder subtotale Zottenatrophie an, wo nur noch leichte Erhebungen an frühere Zotten erinnerten. Bei der völlig flachen Mukosa war natürlich kein Epithelsaum zu erkennen und oft lagen die Lieberkühnschen Krypteneingänge

für das Auge sichtbar offen zutage. Da mit dem Stereomikroskop ein relativ großer Bereich überschaubar ist, war diese Methode zur Beurteilung der Oberflächenstruktur, wenn wir uns an die zwar grobe, aber praktisch wichtige, oben genannte Einteilung hielten, der histologischen Untersuchung überlegen. Die lichtmikroskopische Untersuchung der Schnitte brachte jedoch zusätzliche Informationen über die Höhe der Oberflächenepithelzellen, das Ausmaß der entzündlichen Infiltration und die Kryptenmorphologie.

Alle Biopsien, die vor einer Therapie eine völlig flache oder subtotal atrophische Mukosa zeigten, wurden mit den wenigen Ausnahmen, wo es sich offensichtlich um eine Kuhmilchproteinintoleranz handelte, als für eine Zöliakie verdächtig angesehen. Für diese Annahme wurden auch der Nachweis histologischer Veränderungen, wie einer erheblichen Zellinfiltration mit Plasmazellen, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten sowie Verlängerungen der Lieberkühnschen Krypten mit erhöhtem Mitose-Index und der Verlust der Zylinderform der Resorptionsepithelzellen und deren Übergang in eine kubische Abflachung gewertet. Wir nahmen dann die Diagnose Zöliakie als sehr wahrscheinlich an, wenn sich unter einer rein glutenfreien Ernährung das klinische Bild dramatisch besserte und normalisierte und - wie nicht anders zu erwarten - sich auch die Dünndarmmukosa parallel regenerierte. Nicht bei allen Kindern, sondern nur bei 34 von 124 wurden Kontrollbiopsien durchgeführt. Glutenbelastungen, wie sie für die Definition der Krankheit gefordert werden, führten wir nur ausnahmsweise durch. Nach Erfahrungen mit einigen Zöliakiepatienten, die entweder auf eigenen Wunsch oder auf Empfehlung des Hausarztes ohne unser Wissen wieder eine Normalkost nahmen, und mit einer Ausnahme, innerhalb mehrerer Jahre, wieder eine pathologische Dünndarmmukosa aufwiesen, dürfte die Annahme, daß es sich bei der Mehrzahl unserer Patienten mit einer flachen oder subtotal atrophischen Mukosa um eine Zöliakie handelt, richtig sein (33). Offenbar scheint die auf einer Kuhmilchproteinintoleranz beruhende subtotale Zottenatrophie in Skandinavien häufiger als bei uns zu sein (38).

In der folgenden Untersuchung wurden nun insgesamt 400 biopsierte Patienten berücksichtigt, von denen 124 die besagten schweren Mukosa-

veränderungen hatten und somit für uns als Zöliakien galten. Für zwei von ihnen dürfte die Frage noch nicht ganz geklärt sein, ob es sich bei ihnen um eine Kuhmilchproteinintoleranz plus Glutenempfindlichkeit, eine Kuhmilchproteinintoleranz allein oder eine lebenslange Glutenempfindlichkeit handelt. Diese gewisse differentialdiagnostische Schwierigkeit soll jedoch im folgenden nicht berücksichtigt werden.

243 Patienten wurden unter dem Verdacht auf eine Zöliakie biopsiert. Es stellte sich aber bei ihnen heraus, daß die Dünndarmschleimhaut normal oder kaum verändert war, und auch dort, wo es untersucht wurde, die Mukosa nur in 14 von 135 Fällen einen Mangel an Disaccharidasen aufwies. Die Disaccharidasenbestimmung erfolgte nach einer semiquantitativen Methode von Lentze e. a. (20). Darüber hinaus wurde noch eine Gruppe von 33 Patienten biopsiert, bei denen nicht der Verdacht auf eine Zöliakie bestand. Es handelte sich dabei um Kuhmilchproteinintoleranzen, Mucoviscidosen, selektive Vitamin B 12 Malabsorption, Schwachmann-Syndrom, intestinale Lymphangiektasie, Mukopolysaccharidosen und andere. Diese sollen in der weiteren Untersuchung nicht berücksichtigt werden.

Die biopsierten Kinder waren entweder stationäre oder ambulante Patienten der Universitäts-Kinderklinik oder Patienten der Kinderkliniken und Kinderkrankenhäuser Münchens (1. und 2. Kinderabteilung Schwabing, Kinderabteilung Harlaching, Kinderkrankenhaus an der Lachnerstraße und Universitäts-Kinderpoliklinik). Alle Chefärzte und Oberärzte der genannten Krankenhäuser gestatteten mir großzügig, alle dokumentierten Angaben über die biopsierten Kinder für die Untersuchung zu verwerten. Ich darf mich bei dieser Gelegenheit für das freundliche Entgegenkommen herzlich bedanken.

Wir ordneten die Daten in vier große Gruppen.

Gruppe I: Angaben zur Person. Gruppe II: Angaben zur Vorgeschichte. Gruppe III: Klinische Befunde. Gruppe IV: Laborbefunde. Überdies wurde noch eine Rubrik eingerichtet, wo sonstige Daten, die nicht in die vier Gruppen hineinpaßten, aufgelistet wurden.

Für die Angaben zur Person gab es keine Probleme. Anders war dies für die übrigen Gruppen. Da wir eine computergerechte Auflistung benötigten, mußten alle unsere Fragen mit positiv oder negativ beantwortet werden. Da es sich aber um eine retrospektive Studie handelt, konnte es nicht ausbleiben, daß in vielen Fällen die Antwort nicht positiv oder negativ lauten konnte, sondern oft keine Information zu dem jeweils gefragten Problem aus der Krankengeschichte zu entnehmen war.

"Keine Information" hat aber einen ganz verschiedenen Stellenwert. Nehmen wir beispielsweise die Vorgeschichte unserer Patienten, so mag keine Information, ob eine Gedeihstörung bei den betreffenden Patienten bestand, verschiedenes bedeuten: einmal könnte die Mutter von dem betreffenden Arzt, der die Anamnese erhob, diesbezüglich nicht befragt worden sein, zum anderen wäre es möglich, daß die Mutter auf dieses Symptom nicht geachtet hat oder aber vergessen hatte, es mitzuteilen. Für die klinischen Befunde liegt die Bedeutung von "Keine Information" ähnlich. Beispielsweise könnte das Symptom geblähtes Abdomen entweder nicht vorhanden oder nicht beachtet worden sein.

Sicher kommt "Keiner Information" unter den differenzierten Laboruntersuchungen eine andere Bedeutung zu. Wenn wir beispielsweise keine Angabe über einen D-Xylose-Test finden, so ist dieser mit größter Wahrscheinlichkeit auch nicht durchgeführt worden. Die Probleme, die damit auftreten, sollen in der Diskussion weiter besprochen werden.

Das Alter bei der Diagnosestellung, der Zeitraum vom Erkrankungsbeginn bis zum Zeitpunkt der Diagnose sowie die Dauer der glutenhaltigen Ernährung bis zum Auftreten der ersten Symptome wurde in Gruppen sortiert (siehe Abb. 1, 2, 3). Für die Untersuchung verwendeten wir den Computer Siemens 4004/151 des Instituts für Medizinische Datenverarbeitung der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München. Bei der Programmierung und Auswertung leisteten Herr Dr. Schikora und Herr Dr. Blomer wesentliche Hilfen, für die ich dankbar bin.

Im einzelnen soll nun der Fragebogen aufgelistet werden. Wo nötig, soll auch unser Einteilungsprinzip für Ja und Nein genauer erläutert werden.

Insgesamt versuchten wir, für jedes Kind 41 verschiedene Informationen zu geben. In den Angaben zur Person war der Name, der Vorname, das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Nationalität, das Geburtsgewicht, Dauer und Datum der stationären Behandlung sowie das Datum der Biopsiedurchführung (Fragen 1 - 7) aufgeführt.

Die folgenden Fragen sollen im einzelnen durchbesprochen werden:

Die Frage Nr. 8 betraf die Familienanamnese, ob sie hinsichtlich Darmerkrankungen oder Zöliakie auffällig oder unauffällig war.

Frage Nr. 9 betraf die Infektion vor Krankheitsbeginn. Diese Frage berücksichtigt die in der Literatur angegebenen Hinweise (22), daß die Zöliakie nach Angabe der Eltern häufig mit einer Infektion oder einer Impfung beginnt. Wir haben deshalb bei unseren Zöliakie- und Nichtzöliakiekranken nach einem grippalen Infekt, nach einer Enteritis oder nach einer Impfung gefragt. Fanden wir eine solche Angabe in den Krankengeschichten, so mußten die Eltern einerseits vom Zusammentreffen eines fieberhaften Ereignisses mit nachfolgender Gedeihstörung so beeindruckt gewesen sein, daß sie es mitteilten, zum andren mußte aber auch der anamneseerhebende Arzt dieser Beschreibung genügend Aufmerksamkeit gewidmet haben, um sie in der Anamnese niederzuschreiben. Erfahrungsgemäß wird aber nicht routinemäßig nach einer Vorinfektion vor Zöliakiebeginn gefragt.

Frage Nr. 10: diese betraf nur die zöliakiekranken Kinder und speziell die Anzahl der Monate, die vom Beginn einer glutenhaltigen Ernährung bis zum Auftreten der ersten Zöliakiekrankheitssymptome verstrich. In einer Vielzahl von Krankengeschichten wurde zu diesem Punkt überhaupt nicht Stellung genommen. Wir haben deshalb dort, wo wir nichts anderes erfahren konnten, den fünften Lebensmonat als den Zeitpunkt, wo spätestens mit der Fütterung eines glutenhaltigen Breies begonnen wird, als Zeitpunkt für den Beginn der glutenhaltigen Ernährung gewählt. Dieses Verfahren ist natürlich nicht sehr genau. Es ging uns aber im wesentlichen darum, zu erkennen, ob eine lange Vor-

geschichte mit schwereren Symptomen korreliert (was noch nicht getestet wurde).

Die Frage Nr. 11: diese betraf die Gedeihstörung, wobei wir noch zwischen ungenügender Gewichtszunahme und Gewichtsabnahme unterschieden.

Frage Nr. 12 betraf die Appetitlosigkeit.

Frage Nr. 13 galt dem Erbrechen, unterteilt in häufiges und seltenes Erbrechen.

Die Frage Nr. 14 galt dem makroskopischen Stuhlbefund. Hier fragten wir nach normalem Stuhl, Durchfall, massigem Stuhl und Obstipation. Die drei letztgenannten versuchten wir nach Ja/Nein zu differenzieren. Wechselnde Stühle wurden durch gelegentlichen Durchfall, massigen Stuhl oder Obstipation charakterisiert.

Frage Nr. 15: großer Bauch, leicht oder stark vorgewölbt galt als Ja, wurde aber getrennt angegeben.

Frage Nr. 16 betraf die Gesichtsblassheit, wobei das Ja wieder in leicht oder stark unterschieden wurde.

Frage Nr. 17: Ödeme.

Frage Nr. 18: auffallende Muskelhypotonie. Hier war eine Muskelschwäche oder Schlappheit gemeint. Es wurden z. B. solche Kinder berücksichtigt, die schon einmal gelaufen waren und nicht mehr laufen konnten oder wollten.

Frage Nr. 19: psychische Veränderungen. Dieses im Zusammenhang mit der Zöliakie so häufig beschriebene Symptom der Wesensveränderung sollte hier Berücksichtigung finden.

In der Frage Nr. 20 versuchten wir zusätzliche anamnestische Angaben und zusätzliche Krankheiten wie z. B. einen Diabetes-mellitus unterzubringen. Hier haben wir nur selten eine Information bekommen, so daß wir diese Angaben bei der Auswertung durch den Com-

puter nicht berücksichtigten.

Frage Nr. 21: glutenfreier Behandlungsversuch vor Biopsie. Diese Frage war deshalb von Interesse für uns, weil die bewußte oder unbewußte glutenfreie Ernährung vor der Diagnose oder vor der Aufnahme in die Klinik und der Durchführung bestimmter Tests die Symptome wie die Laborbefunde hätte beeinflussen können. Wir unterteilten die Dauer der glutenfreien Ernährung vor der Biopsie in eine Woche, zwei Wochen, drei Wochen, vier Wochen und mehr als vier Wochen.

Frage Nr. 22 betraf das Körpergewicht, welches wir an den Anthropometrischen Tafeln des Children Medical Center in Boston orientierten.

Dasselbe galt für die Frage Nr. 23, wo wir die Längenperzentilen der Kinder berücksichtigten. Wir gruppierten folgendermaßen: unter der 3. Perzentile, zwischen der 3. und 10. Perzentile, zwischen der 10. und 25. Perzentile, zwischen der 25. und 50. Perzentile, zwischen der 50. und 75. Perzentile, zwischen der 75. und 90. Perzentile, zwischen der 90. und 97. Perzentile und zuletzt über der 97. Perzentile.

In der Frage Nr. 24 wurde die Anämie berücksichtigt. Wir nahmen ein Hämoglobin von 11,2 g% als kritischen Wert. Alle Kinder, die weniger als 11,2 g% Hämoglobin hatten, galten als anämisch, die anderen, die 11,2 g% und mehr hatten, als normal.

Die Frage Nr. 25 betraf das Serum Eisen. Werte zwischen 30 - 60 $\mu\text{g}\%$ waren erniedrigt, solche unter 30 $\mu\text{g}\%$ stark erniedrigt. Werte über 120 $\mu\text{g}\%$ erhöht.

Die Fragen 26, 27 und 28 betrafen das Calcium, das Phosphor und die alkalische Phosphatase.

Mit der Frage 29 wurde das Gesamteiweiß berücksichtigt. Der Normalbereich wurde als zwischen 6 mit/ und 8 g% angenommen. Zwischen 4 und 6 g% war es mäßig und unter 4 g% stark erniedrigt.

Mit der Frage 30 wurden Untersuchungen auf Glutenantikörper im Serum aufgenommen. Die Bestimmungen erfolgten nach der doppelten Agargeldiffusionsmethode nach Ouchterlony, entweder mit wässrigen

Mehlextrakten (25) oder mit in Glyzerin gelöstem Gliadin (4).

Mit der Frage 31 berücksichtigten wir die sogenannte mikroskopische Stuhluntersuchung. Das Neutralfett wurde nach der Sudan III Färbung abgeschätzt (11), ein Teil der Stuhlproben wurde auch auf Fettseifen untersucht.

Frage 32: Nachweis von Stärke im Stuhl mit der Lugolschen Lösung (11).

Frage 33: Stuhluntersuchung auf Blut mit der Ames-Blut-Test-Methode.

All die drei letztgenannten Stuhluntersuchungen wurden wiederum in leicht- oder stark-pathologisch unterschieden.

Die Frage Nr. 34 betraf die bakteriologische Untersuchung des Stuhles, wobei es nur um sogenannte darmpathogene Erreger, also Colibakterien, Typhus, Paratyphus, Shigellen usw. ging. Andere Keime, wie auch die grampositive Flora wurden nicht berücksichtigt.

Frage Nr. 35 betraf den D-Xylose-Test im Urin. Den Patienten wurde im nüchternen Zustand 0,5 g/kg D-Xylose mit einer ausreichenden Menge von Flüssigkeit gegeben (18) und die Ausscheidung der Pentose innerhalb von 5 Stunden in den Urin gemessen, und als Prozent der oral gegebenen Dosis errechnet. Über 15 % wiedergefundene Xylose im Urin galt als normal, zwischen 10 und 15 % als leicht pathologisch und unter 10 % als stark pathologisch.

Die Frage Nr. 36 galt der Beurteilung des Kalkgehaltes des Hand-skelettes anhand eines Röntgenbildes. Hierzu ist zu bemerken, daß die Beurteilung, ob eine Osteoporose oder nicht vorlag, eine rein subjektive war. Messungen, wie z. B. der Corticalisdicke des Metacarpale II (23) wurden nicht vorgenommen.

Mit der Frage Nr. 37 wurde das Knochenkernalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Beziehung zum chronologischen Alter angegeben. Unter einem leichten Knochenkernentwicklungsrückstand wurde ein Rückstand der Knochenkernentwicklung bis zu 6 Monaten verstanden, unter einem starken Knochenkernentwicklungsrückstand ein Rückstand

von über 6 Monaten.

Die Frage Nr. 38 beschäftigte sich mit der Dauer der Symptomatik bis zur Biopsie. Hier wurden - wie schon oben erwähnt - wiederum Gruppeneinteilungen in dreimonatigen Abständen getroffen, d. h. Krankheitsdauer von einem Vierteljahr etc..

Mit der Frage Nr. 39 fragten wir nach dem Grund zur Biopsie, also ob ein Zöliakieverdacht bestand oder keiner. Hierbei wurden die Diagnosen, bei denen kein Zöliakieverdacht bestand, im Klartext in den Computer eingegeben.

Die abschließende Diagnose wurde unter der Nr. 40 registriert, d. h. Zöliakie oder Nicht-Zöliakie und dazu im Klartext die Ersatzdiagnose, sofern es eine gab.

Mit der letzten Frage legten wir noch das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnose fest. Hierbei war der Zeitpunkt der Biopsie meistens identisch mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. In manchen Ausnahmefällen wurde die Diagnose Zöliakie erst später biopsisch bestätigt. Wir berücksichtigten dann die Symptomatik und Befunde, bevor das Kind glutenfrei ernährt wurde, wenn sie uns aus der initialen Erkrankungsphase bekannt waren. Fehlten solche Angaben und fanden wir beim älteren Kind erstmals eine flache Schleimhaut, nachdem wieder Normalkost gegeben worden war, so schlossen wir es aus der Untersuchungsserie aus. Der Grund hierfür ist, daß eine erneute Glutenexposition nach jahrelanger glutenfreier Ernährung meist mit einer mitigierten klinischen Zöliakiesymptomatik einhergeht, die darauf zurückzuführen ist, daß der erneute Mukosaschaden nur begrenzt ist und weitgehend kompensiert werden kann. Uns ging es aber in dieser Untersuchung darum, inwieweit Symptome und Befunde vor dem Beginn einer glutenfreien Ernährung, d. h. vor jeder längeren Diätphase den Verdacht auf eine Zöliakie wecken und damit die Indikation zur Biopsie bedeuten mußten.

ERGEBNISSE

Insgesamt analysierten wir die Krankengeschichten von 367, auf einen Zöliakieverdacht hin biopsierten Kindern. 124 von ihnen hatten nach den oben benannten Kriterien eine Zöliakie, bei 243 fanden wir eine normale Mukosa.

Wir unterteilten in drei Fragenkomplexe. Der erste betraf die Vorgeschichte und war besonders für die Zöliakiepatienten interessant, der zweite die klinischen Symptome, soweit sie uns in der Anamnese mitgeteilt oder vom Arzt oder der Pflegeperson festgestellt wurden. In der dritten Gruppe faßten wir die Laboruntersuchungen und besonderen Tests zusammen.

49 unserer Zöliakiepatienten waren Buben, 75 Mädchen, (Abb. 4 bzw. Abb. 7), d. h. wir fanden eine deutliche Mädchenwendigkeit, wie sie auch von anderen Autoren beschrieben wurde (Verhältnis 1 : 1,5) (13). 108 waren Deutsche und 16 anderer Nationalität (7 Türken, 3 Jugoslawen, 3 Italiener, 3 Griechen). Nur ausnahmsweise, d. h. nur bei 8 Patienten wurde von Durchfallkrankheiten bei anderen Familienmitgliedern berichtet. Allerdings konnten wir in der Hälfte der Fälle keine Information darüber bekommen, ob die Eltern unserer Zöliakiepatienten überhaupt danach gefragt wurden.

Die Mehrzahl unserer Patienten war bei Geburt normalgewichtig, d. h. über 2500 g schwer. Nur 4 waren Frühgeborene, von den restlichen 18 war das Geburtsgewicht nicht notiert.

Bei 36 Kindern erklärten die Eltern, daß die Gedeihstörung ihrer Kinder, die Wesensveränderung oder andere Symptome nach einer akuten Infektion oder Impfung begonnen hätten. Bei 27 Kindern war es ein grippaler Infekt, bei 5 eine akute fieberhafte Enteritis, bei 4 eine Impfung. Viermal wurde die Frage nach einer auslösenden Infektion ausdrücklich verneint. Leider finden wir bei 84 Kindern keine Information darüber, ob diese Frage überhaupt gestellt wurde. Nachdem aber das Kausalitätsbedürfnis der Eltern sehr groß ist, darf man annehmen, daß in der Mehrzahl der Fälle ein Zusammenhang mit einer akuten fieberhaften Erkrankung nicht gesehen wurde. Dennoch bleibt fest-

zustellen, daß im Vergleich zu den Nicht-Zöliakien prozentual sehr viel häufiger von einer initialen Infektion die Rede war.

In der Abb. 1 ist die Altersverteilung unserer Zöliakiepatienten graphisch dargestellt. 50 waren jünger als 1 Jahr, 37 im 3. Lebenshalbjahr, 17 im 4. Lebenshalbjahr, 12 zwischen 2 und 3 Jahre und 8 über 3 Jahre. Unter den Nicht-Zöliakien fanden wir eine ähnliche Altersverteilung.

Die in der Abb. 5 dargestellte Gruppierung betrifft nun die klinischen Symptome, die nach der Reihenfolge ihrer prozentualen Häufigkeit geordnet wurden. Für jedes Symptom gab es die Auskunft Ja, Nein, oder keine Information.

Das dominierende Zöliakiesymptom ist eindeutig die Gedeihstörung, d. h. eine ungenügende Gewichtszunahme oder eine Gewichtsabnahme. Nur bei zwei Patienten wurde sie nicht beobachtet. Diese hatten aber eine Reihe anderer Symptome (Eisenmangelanämie, pathologischer D-Xylose-Test, großer Bauch, Durchfälle), die an eine Zöliakie denken ließen. An nächster Stelle der Häufigkeitsliste rangieren für die Zöliakie die veränderten Stühle, d.h. ständig oder gelegentlich Durchfälle oder massige Stühle. 4 Kinder hatten aber eine Obstipation und 10 waren gelegentlich obstipiert. Immerhin wurden bei 16 Kindern keine Stuhlveränderungen beobachtet. Nur 25, d.h. 20 % des Kollektivs hatten dauernd massige Stühle und 32, d.h. etwa 26 % des Kollektivs ständig weiche durchfällige Stühle, d.h. aber, daß nur die Hälfte der Patienten immer veränderte Stuhlentleerungen aufwies.

Es folgt das Symptom großer Bauch, das ebenso häufig wie die veränderten Stühle beobachtet wurde. Bei 11 Kindern wurde über dieses Symptom überhaupt nichts ausgesagt und nur bei 6 Kindern wurde ausdrücklich angegeben, daß das Abdomen nicht gebläht war. Hier gab es keine Altersbevorzugung.

Die Hautfarbe wurde bei 65 % der Kinder als blaß beschrieben. Nur einmal wurde die Haut als normal durchblutet beschrieben. Bei 42 Kindern war aber den Untersuchern offensichtlich an der Hautfarbe

nichts aufgefallen.

Von den 74 Kindern (60 %), die erbrachen, taten dies die Mehrzahl häufig (58) und 16 nur gelegentlich. Die Frage nach dem Erbrechen wurde ausdrücklich nur neunmal verneint. Es scheint möglich, daß unter den 41 Kindern, von denen wir keine Informationen über das Erbrechen haben, auch einige gelegentlich erbrechen.

Etwa gleich häufig wie das Erbrechen wurden Wesensveränderungen beobachtet und beschrieben. Nur 10 Kinder erschienen ihrer Umgebung unauffällig und nicht psychisch verändert. Immerhin liegt dabei von 45 keine Information vor. Hier ganz besonders glauben wir, daß eine größere Anzahl nicht dokumentierter Wesensveränderungen vorliegt.

Dasselbe gilt für die Appetitlosigkeit, die in 46 % ausdrücklich beobachtet wurde, nur 15mal wurde ein guter Appetit ausdrücklich betont. Von den restlichen 52 Kindern bleibt es aber unklar, ob dem Symptom überhaupt Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Über eine Muskelschwäche und Muskelschlaffheit konnten wir nur bei knapp 40 % unserer Kinder eine Aussage finden. Viermal wurde dieses Symptom ausdrücklich verneint, bei 74 Kindern ist jedoch in dieser Hinsicht nichts dokumentiert.

Nur bei 15 Patienten fanden wir Ödeme. Bei 105 Kindern wurde nichts über dieses Symptom ausgesagt; dabei dürfen wir annehmen, daß keine ausgeprägten Wassereinlagerungen ins Gewebe bestanden haben.

Vergleichen wir nun die Gruppe der Nicht-Zöliakie-Patienten (Abb. 8), so läßt sich gleich eine andere Reihenfolge der prozentualen Häufigkeit der Symptome erkennen.

An der Spitze steht hier das Symptom veränderte Stühle, d. h. also Durchfall oder massige Stühle. Es wurde etwa gleich häufig beobachtet wie bei den Zöliakiepatienten. Es scheint sich also offensichtlich nicht um ein sehr differenzierendes Symptom zu handeln.

Im Vergleich zur Zöliakie wiesen nur 177, d. h. knapp 73 % eine Ge-

deihstörung auf. Nachdem dieses Symptom für die Zöliakie eindeutig führend ist, müssen die übrigen 35 und ein Teil derer, über die wir keine Informationen bekamen, nach unserer jetzigen Kenntnis von der Biopsie ausgeschlossen werden, falls nicht, wie es bei den 2 Zöliakiekindern ohne Gedeihstörung der Fall war, eine Reihe zusätzlicher Symptome hinzukam. Diese Frage wird später noch zu prüfen sein.

Der große Bauch wurde unter den Nicht-Zöliakiepatienten halb so oft beobachtet wie unter den Zöliakiepatienten. Das bedeutet, daß wir bei der Hälfte der Nicht-Zöliakiepatienten keine Information über das Symptom großer Bauch erhalten konnten. Nachdem wir unter den Zöliakiepatienten dieses Symptom so häufig beantwortet finden, können wir annehmen, daß bei den Nicht-Zöliakiepatienten das Symptom großer Bauch tatsächlich nicht feststellbar war, weil dieses Symptom zu den imposantesten und bekanntesten der Zöliakie zählt. Nachdem aber auch die Nicht-Zöliakiepatienten unter dem Verdacht der Zöliakie zur Biopsie geschickt worden waren, ist anzunehmen, daß sich der behandelnde Arzt auch bei diesen Patienten darüber Gedanken machte, ob das Symptom geblähter Bauch vorhanden ist oder nicht. Wir werden also "Keine Information" in diesem Fall eher als negative Aussage werten dürfen.

Das Erbrechen war unter den Nicht-Zöliakien ebenfalls sehr viel seltener.

Desgleichen wurde auch die Blässe weniger häufig beschrieben und die Appetitlosigkeit halb so oft.

Die psychischen Veränderungen wurden fast fünfmal so häufig bei den Zöliakien beschrieben.

In der letzten Gruppe geht es um die gemessenen Größen und die Laboruntersuchungen.

Bei 68 % unserer Kinder (Abb. 6), also zwei Drittel, lag das Gewicht zum Zeitpunkt der Biopsie, d. h. der Diagnose unter der 3. Perzentile. Bei weiteren 17 % lag es zwischen der 3. und 10. Perzentile, mit anderen Worten 85 % unserer Kinder hatten ein niedriges Gewicht, was

durchaus der häufigsten anamnestischen Angabe, nämlich der Gedeihstörung, entsprach.

Die Körperlänge war nur bei einem Drittel entsprechend niedrig, d.h. unter der 3. Perzentile. Die Mehrzahl der Kinder mit einer Körperlänge unter der 3. Perzentile war älter und hatte schon längere Zeit zöliakietytische Symptome.

An oberster Stelle der Laboruntersuchungen (Abb. 6) rangiert bei den Zöliakien der Nachweis der Glutenantikörper im Serum. Diese Untersuchung wurde nur 28mal durchgeführt. In neun Fällen fanden wir keine präzipitierende Glutenantikörper.

Sehr häufig wurde ein erniedrigtes Serum Eisen beobachtet, nämlich in 90 % der 87 Kinder. In 53 % lagen die Serum Eisen-Spiegel sogar extrem niedrig, d. h. unter $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Sehr spät rangiert aber die Anämie unter 11,2 g% Hb. Nur 34 % der 124 Zöliakie-Kinder, also ein Drittel, hatten eine eindeutige Anämie.

Bei etwa der Hälfte der Kinder wurde ein Knochenkernentwicklungs-rückstand registriert.

Bei 67 Röntgenbildern der Handwurzel wurde versucht, zur Frage einer Osteoporose Stellung zu nehmen. Bei 42 % wirkte das Handskelett auf die Untersucher mehr oder weniger kalkarm. Quantitative Meßmethoden wurden nicht angewendet.

Bei 47 % der Kinder verlief der Häma-Test auf okkultes Blut positiv, meist schwach positiv. Makroskopisch wurde nie ausdrücklich Blut im Stuhl beschrieben.

Nur bei 43 % von 76 mikroskopisch untersuchten Stühlen war auch Stärke zu finden (Lugolsche Probe).

Bei nur einem Drittel der Patienten wurde auch mikroskopisch Fett im Stuhl nachgewiesen, und das bei einer Erkrankung, die auch auf das Synonym idiopathische Steatorrhoe hört.

Würden wir die 15 % als kritische Grenze für den D-Xylose-Test an-

nehmen, dann hätten 83 % der Kinder einen pathologischen Test gehabt. Sehen wir aber nur die 10 % als einen kritischen Wert an, so sind es nur 45 %.

Immerhin war das Gesamteiweiß bei fast der Hälfte der untersuchten Kinder vermindert. Bei 4 % sogar unter 4 g/100 ml.

Bei einem Fünftel war der Calciumwert erniedrigt.

Die Phosphorwerte im Serum waren ebenso oft erniedrigt wie erhöht und die alkalische Phosphatase nur selten erhöht.

Bei 14,3 % der Kinder wurden bei der bakteriologischen Untersuchung pathogene Darmkeime, besonders E.coli entdeckt.

Vergleichen wir nun die gemessenen Werte der Zöliakiepatienten mit denen der Gruppe, bei der wir die Verdachtsdiagnose nicht bestätigen konnten, so formt sich eine ganz andere Reihenfolge der positiven Symptome (Abb. 9).

Für das Gewicht und die Körperlänge lag die Verteilung anders als bei den Zöliakiepatienten. Nur 48,4 % hatten ein Gewicht unter der 3. Perzentile und 15,8 % ein Gewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile. Minderwüchsiger waren die Nicht-Zöliakiepatienten in 27,6 %, etwa gleich häufig wie die Kinder mit Zöliakie.

Führend war der Knochenkernentwicklungsrückstand mit 52 %, welcher sich aber von dem Knochenkernentwicklungsrückstand bei den Zöliakiekindern nicht unterschied. Dasselbe gilt für den Blutnachweis im Stuhl und nahezu auch für den mikroskopischen Stärkebefund und den Fettnachweis im Stuhl. D. h. aber, daß all diese Untersuchungen für die Herausdifferenzierung einer Zöliakie ohne Bedeutung sind.

Der Serum Eisen-Spiegel war deutlich seltener, d. h. etwa nur halb so oft, stark auf 30 μ g/100 ml erniedrigt, während für den Bereich zwischen 30 - 60 μ g/ml der Serum Eisen-Spiegel bei Zöliakien wie Nichtzöliakien gleich oft vermindert war. Eine Anämie unter 11,2 g% Hb wurde seltener, d. h. bei nur 22 %, festgestellt als bei den Zöliakien.

Deutlicher wurde wieder der Unterschied bei der Beurteilung des Handskeletts hinsichtlich einer Osteoporose. Hier wurde nur in 16,5 % ein Kalkmangel des Handskeletts angenommen (vgl. 42 % bei den Zöliakiepatienten).

Eine Verminderung des Gesamteiweißes im Serum kam ebenfalls sehr viel seltener vor (14,5 %).

Etwa gleich oft fanden wir pathogene Erreger im Stuhl, in der Mehrzahl pathogene Coli-Stämme.

Ein großer Unterschied gegenüber den Zöliakiepatienten fand sich im D-Xylose-Test, der nur ausnahmsweise (in 7,9 %) unter die 10 %-Grenze fiel. Die Hälfte dieser 12 Kinder waren Mädchen, die Hälfte Buben, so daß der bei Mädchen häufiger zu beobachtende Sammelfehler nicht so sehr in Frage kam. Drei Kinder hatten mit großer Wahrscheinlichkeit eine Kuhmilchproteinintoleranz und eine partielle Zottenatrophie, ein Kind einen Laktasemangel, ein weiteres einen Laktasemangel und eine schwere Eisenmangelanämie mit leichten Mukosaveränderungen. Bei den übrigen ist ein Sammelfehler nicht ausgeschlossen.

Bei 25 % der Nicht-Zöliakien fand sich ein D-Xylose-Test zwischen 10 und 15 %. Im Unterschied zu den Zöliakien war dies nicht wesentlich weniger. Dies bestätigt früher gemachte Erfahrungen (14).

Die Calciumwerte waren seltener vermindert, die alkalische Phosphatase häufiger erhöht.

Würden wir uns mit einer derartigen Aufstellung, wie wir sie eben durchgeführt haben, begnügen, dann könnten wir wohl etwas über die Reihenfolge und Häufigkeit der Symptome bei der Zöliakie aussagen, noch nichts aber über ihren Stellenwert für die Entscheidung, ob wir bei diesem oder jenem Kind den Verdacht auf eine Zöliakie äußern und damit die Indikation zu einer Dünndarmsaugbiopsie stellen müssen. Vielmehr ist zu erwarten, daß erst eine Symptomenkombination eine stärkere Differenzierung zwischen Zöliakien und Nicht-Zöliakien möglich machen wird. Eine Ausnahme gäbe es allerdings, und das

wäre die, wenn ein bei der Zöliakie beobachtetes Symptom ein hundertprozentiges Symptom ist, d. h. immer bei den Zöliakiekranken gefunden wird und in der anderen Gruppe deutlich seltener vorkommt.

Ein nahezu hundertprozentiges Symptom ist aber die Gedeihstörung. Nur zwei Zöliakiekinder hatten keine. Bei ihnen fanden sich aber andere, bei der Zöliakie häufiger beobachtete Symptome (großer Bauch, Anämie, sehr erniedrigtes Serum Eisen, Durchfall), die auch ohne das Symptom Gedeihstörung den Verdacht auf die Erkrankung lenkten.

Damit würden wir also verlangen können, daß Kinder ohne Gedeihstörung aus der Gruppe der Nicht-Zöliakie diese zusätzlichen Symptome hätten haben müssen, damit sie zöliakieverdächtig gewesen wären und die Indikation zur Biopsie hätte gestellt werden können. Ziehen wir aber die Kriterien der beiden normal gedeihenden Zöliakie-Kinder heran, so finden wir unter den 61 Nicht-Zöliakien ohne Gedeihstörung nur eines (mit großem Bauch, Eisenmangelanämie und Durchfällen), bei dem wir auch jetzt wieder eine Biopsie durchführen würden. Bei den übrigen 60 läßt sich der Zöliakieverdacht bei normalem Gedeihen und dem Fehlen zusätzlicher Symptome, wie wir jetzt meinen, nicht mehr aufrechterhalten, d. h. mit unserem jetzigen Wissen würden wir ein Viertel der Nicht-Zöliakien nicht mehr unter Zöliakieverdacht biopsieren.

Beispiele: Ein Kind mit normalem Gedeihen, normalem Appetit, keinem geblähten Abdomen, längerer Durchfallanamnese und ohne Eisenmangel oder Eisenmangelanämie ist nicht zöliakieverdächtig. Es ist dabei allerdings nicht gesagt, daß z. B. ein Disaccharidasemangel vorliegt ohne totale Zottenatrophie (siehe Diskussion).

Vergleichen wir auf der Suche nach weiteren "starken Zöliakiesymptomen" die Symptomtabelle der beiden Gruppen, so fällt auf, daß der große Bauch, das Erbrechen, die psychischen Veränderungen und die Appetitlosigkeit starke Zöliakiesymptome sind. Unter den Nicht-Zöliakien wurden diese Symptome nur halb so oft oder noch seltener (psychische Veränderungen) beschrieben.

Im folgenden soll versucht werden, ob wir durch die Kombination meh-

rerer Symptome die beiden Gruppen noch stärker differenzieren können. 105 der 122 gedeihgestörten Zöliakiekinder hatten auch einen großen Bauch, d. h. 85 %. Es war also die Frage, was die 15 %, d. h. die 17 übrigen Kinder, an Besonderheiten boten. Zunächst mußte festgestellt werden, daß nur sechsmal bei den 17 Kindern ausdrücklich betont wurde, daß keinerlei Blähung bestand und elfmal überhaupt keine Information über dieses Zeichen in den Unterlagen zu finden war. Dreizehn von den 17 erbrachen aber anamnestisch, d. h. sie hatten ein weiteres, bei der Zöliakie häufig beobachtetes Symptom. Die vier übrigen, die also keinen großen Bauch hatten und nicht erbrachen, hatten Anämie (zweimal), erniedrigtes Serum Eisen (zweimal), Appetitlosigkeit (zweimal), Durchfälle (dreimal), Knochenkernentwicklungs-rückstand (einmal) oder Glutenantikörper (einmal). Wir würden also, wenn schon kein Erbrechen und kein großer Bauch zu finden sind, und wir den Zöliakieverdacht aufrecht erhalten wollen, bei einer Gedeihstörung zusätzlich Durchfälle, Anämien oder niedrige Serum Eisenwerte, Appetitlosigkeit oder einen D-Xylose-Test unter 10 % erwarten.

Eine Gedeihstörung und einen großen Bauch fanden wir nur bei 75 (30,8 %) unserer Nicht-Zöliakien. 29 dieser Gruppe erbrachen zusätzlich und nur 25 hatten neben der Gedeihstörung einen großen Bauch und Erbrechen, zusätzlich veränderte Stühle. Sie würden auch heute noch als sehr zöliakieverdächtig anzusehen sein.

Von besonderem Interesse waren die 102 Kinder, die wohl eine Gedeihstörung, aber keinen großen Bauch aufwiesen. Ähnlich wie bei den Zöliakiepatienten fragten wir nach solchen, die wenigstens zusätzlich erbrachen. Dies waren 36. Blieben also noch 66, von denen uns interessierte, welche zusätzlichen Symptome außer der Gedeihstörung zur Biopsie geführt hatten. Und dies waren nach ihrer Häufigkeit 26mal ein verminderter Eisenwert, 22mal Appetitlosigkeit, 13mal Anämie, 6mal Muskelschwäche und 4mal ein D-Xylose-Test unter 10 %. Die Mehrzahl dieser zusätzlich an eine Zöliakie erinnernden Symptome oder Laborbefunde kamen einzeln vor, während unter den vergleichbaren Zöliakiepatienten, die also keinen großen Bauch und kein Erbrechen aufwiesen, mindestens zwei der genannten Symptome kom-

biniert waren. Wenn wir dies nun auch bei den Nicht-Zöliakien suchen, so kommt dies sehr viel seltener vor, nämlich nur 15mal. Mit anderen Worten: es hatten nur 15 der genannten 66 Kinder die Voraussetzungen für eine Biopsieindikation.

Ziehen wir nun eine Zwischenbilanz, so können wir sagen, daß wir die Mehrzahl, nämlich 60 von 61 gedeihenden Nicht-Zöliakiekindern nicht noch einmal biopsieren würden. Wenn nun keine Kinder mit Zöliakie der Biopsie entgehen sollen, würden wir alle diejenigen der Nicht-Zöliakiegruppe wieder biopsieren - und wir stecken den Rahmen dabei sehr weit -, die neben der Gedeihstörung mindestens einen großen Bauch haben und/oder zusätzlich erbrechen, oder die anstelle des Erbrechens und des großen Bauches zwei weitere Symptome wie Appetitlosigkeit, sehr niedrigen Eisenwert oder einen stark verminderten D-Xylose-Test aufweisen. Die Zahl derjenigen, bei denen man eine flache Dünndarmmukosa erwarten könnte, würde sich damit weiter um etwa 60 vermindern.

Besonders interessieren solche Kinder unter den Nicht-Zöliakiepatienten, die eine sehr ähnliche oder typische Symptomatik einschließlich pathologischer Laborteste aufwiesen. Einen niedrigen Serum Eisenwert und eine stark verminderte Xyloseausscheidung in den Urin (unter 10 %) fanden wir lediglich bei 5 Patienten. Das erste Kind war 6 Jahre alt, hatte eine schwere Eisenmangelanämie (Hb um 6 g%), eine partielle Dünndarmzottenatrophie und einen Laktasemangel. Das zweite Kind wies eine völlig flache Mukosa auf, hatte aber wahrscheinlich aufgrund der frühen und typischen Anamnese eine Kuhmilchproteinintoleranz. Das dritte Kind wies einen eindeutigen Laktasemangel bei normaler Dünndarmmukosa auf. Ein weiterer Säugling hatte Eiweißmangelödeme und zusätzlich einen geblähten Bauch. Seine Diagnose ist noch unklar. Dasselbe gilt für das letzte Kind dieser Gruppe.

Insgesamt hatten 14 Kinder eine Gedeihstörung, einen großen Bauch, einen niedrigen Eisenwert und erbrachen. Von diesen hatten wieder 4 eine mehr oder weniger ausgeprägte Zottenatrophie und wahrscheinlich eine Kuhmilchproteinintoleranz. Ein weiteres Kind hatte die kom-

plette klinische Symptomatik mit Gedeihstörung, großem Bauch, Erbrechen, psychischen Veränderungen und Anorexie. Bei diesem Kind wurde schließlich die Diagnose selektive Vitamin B 12 Malabsorption gestellt.

Nach dem eben Gesagten scheint vor allen Dingen die Kuhmilchproteinintoleranz differentialdiagnostische Schwierigkeiten zu bereiten.

BESPRECHUNG

Meines Wissens wurden bislang immer nur die Zöliakiesymptome der Reihenfolge ihrer Häufigkeit nach aufgelistet (12, 38), jedoch noch nie die Symptome und Befunde aller unter Zöliakieverdacht biopsierten Kinder analysiert. Dies war der Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Dabei mußten wir uns auf ein unselektiertes Patientengut stützen, welches nach uneinheitlichen Kriterien für die Biopsie voruntersucht wurde. Obwohl wir annehmen müssen, daß ein Großteil der weder als auffällig noch unauffällig registrierten Symptome im negativen Sinne als nicht vorhanden gewertet werden müssen, bleibt dies streng wissenschaftlich genommen nur eine Annahme und trifft nur für einen im Umgang mit dieser Krankheit erfahrenen Pädiater zu. Bestimmte Symptome wie Gedeihstörungen und veränderte Stühle springen immer ins Auge und finden auch in den Stationsblättern ihren Niederschlag. Es wäre sicher besser, wenn die Symptome, die bei der Zöliakie besonders häufig vorkommen, vor einer Biopsieindikation auch bei Nichtvorhandensein als negativ registriert würden. Es ließe sich dann genaueres über ihre diagnostische Bedeutung aussagen. Dennoch mußte man annehmen, nachdem alle 367 Patienten unter Zöliakieverdacht biopsiert wurden, daß bei allen gleichermaßen häufig auf Symptome geachtet wurde, sei es nun für die bekannteren wie das geblähte Abdomen oder die psychischen Veränderungen, oder die weniger bekannten wie das Erbrechen und die Appetitlosigkeit. Insofern scheinen die Gruppen der Zöliakien und der Nicht-Zöliakien doch miteinander vergleichbar.

Es ist deutlich geworden, welche besondere Bedeutung dem Symptom Gedeihstörung bei der Vordiagnostik für die Zöliakie zukommt und welchen geringen differentialdiagnostischen Wert die makroskopische Beurteilung von Stühlen hat. Mit der mikroskopischen Stuhluntersuchung ist es keineswegs anders. Bewußt wurde die quantitative Stuhlfettbestimmung nicht in die Untersuchungsreihe mit aufgenommen, obwohl ihr hoher vordiagnostischer Wert bekannt ist. Der Grund hierfür liegt auf der Hand. Diese Untersuchung ist aufwendig und wird nur selten durchgeführt (am gebräuchlichsten ist die quantitative Stuhlfettbestimmung nach Van de Kamer) (35). Auch scheint sie im Rahmen der

Zöliakievordiagnostik keinen Platz mehr zu haben. Da es in der vorliegenden Untersuchung aber auch darum ging, dem praktizierenden Kollegen und den mit geringeren Untersuchungsmöglichkeiten ausgestatteten Krankenhäusern eine Möglichkeit an die Hand zu geben, mit relativ einfachen Mitteln vorzuuntersuchen, wurde auf die Berücksichtigung der quantitativen Stuhlfettbestimmung in diesem Zusammenhang verzichtet.

Kommen wir nun auf die Symptome zurück, so ist deutlich geworden, daß fast alle Kinder mit einer Zöliakie nicht nur eine Gedeihstörung haben, d. h. eine mangelnde Gewichtszunahme oder einen Gewichtsstillstand, sondern auch ein geblähtes Abdomen. Nehmen wir das nächste Symptom, nämlich Erbrechen, auch noch hinzu, so sind es nur 5 Kinder, also weniger als 5 %, die diese Symptomatik nicht boten. Mit anderen Worten, immer dann, wenn wir ein Kind ohne die Kardinalsymptome großer Bauch, Erbrechen, Gedeihstörung für eine Biopsie vorschlagen, so müssen wir schon gravierende zusätzliche Befunde haben. Hier würden wir eine Appetitlosigkeit bis Anorexie, einen erheblich erniedrigten Eisenwert unter $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ mit oder ohne Eisenmangelanämie oder einen hochpathologischen D-Xylose-Test (unter 10 %) im Urin fordern. Genauer gesagt, sollten zusätzlich zwei dieser Symptome vorhanden sein, wenn die Biopsie gerechtfertigt sein soll. Wir glauben, daß die Symptome gelegentliches Erbrechen, Wesensveränderungen und Appetitmangel noch häufiger beobachtet werden können, wenn man bewußt darauf achtet. Immerhin fielen diese auch sehr viel seltener unter den Nicht-Zöliakien auf. Dies betrifft ganz besonders die Wesensveränderungen, die bei den Nicht-Zöliakien nur in 13 % beobachtet wurden und bei den Zöliakien in 67 %. Interessant ist, daß ein so relativ uncharakteristisches Symptom wie die Gesichtsblässe oder Blässe überhaupt unter den Zöliakiekindern auch sehr viel häufiger der Niederschrift wert schien. Offenbar korreliert dieses Symptom aber nicht mit einer Anämie, da diese unter den Zöliakien nur um ein Drittel häufiger gefunden wurde (im übrigen selten genug, nämlich nur in 32 %), die Blässe unter den Zöliakiekindern aber doppelt so häufig (in 65 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe gesehen wurde. Dies legt den Verdacht nahe, daß für die Gesichtsblässe auch andere Faktoren als die Anämie, so beispielsweise

se eine mangelnhafte periphere Durchblutung, in Frage kommen.

Wenden wir uns den Labortesten zu, so kristallisierte sich klar heraus, welche Untersuchungen von besonderem Interesse sind. Das sind alle diejenigen, die eine große Differenz der positiven, d. h. pathologischen Werte zwischen den Zöliakien und Nicht-Zöliakien aufwiesen.

An erster Stelle ist hier der Nachweis präzipitierender Glutenantikörper im Ouchterlony-Test zu nennen. Diese kommen nach den vorliegenden Erfahrungen praktisch nur bei den Zöliakien vor, wenn auch nur in knapp 70 %. Hier finden wir eine gute Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen und denen anderer Autoren (5). Leider ist dieser Test etwas aufwendiger und dauert 2 - 3 Tage. Er ist daher nicht für jedes Krankenhaus oder jede Klinik zu empfehlen.

Einfachere Untersuchungen wie der D-Xylose-Test im Urin oder auch im Serum (diese Bestimmung soll gleichwertig sein), das Gesamteiweiß im Serum oder auch der Serum Eisenwert sind schon realistischere Größen, die von jedem Krankenhaus durchgeführt werden können.

Für den D-Xylose-Test scheint die beste Differenzierungsmöglichkeit bei einem Wert von unter 10 % im Urin und unter 25 mg% im Serum nach einer Stunde zu liegen (14). Für den Bereich zwischen 10 und 15 % ergibt sich zwischen Zöliakie und Nicht-Zöliakie kein wesentlicher Unterschied. Ähnliches gilt für das Serum Eisen. Die ganz niedrigen Werte sind unter den Zöliakiepatienten sehr viel häufiger (55 %) als unter den Nicht-Zöliakien (27 %), während die Werte zwischen 30 und 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet wurden. Ein führendes Symptom scheint auch die Gesamteiweißerniedrigung zu sein, die dreimal so häufig als bei den Kontrollen beobachtet wurde.

Interessant ist der Befund der Kalkarmut im Handskelett. Obwohl von den Beschauern des Röntgenbildes mehr gefühlsmäßig angegeben, wurde doch bei über 40 % der Zöliakiepatienten ein Kalkmangel vermutet, d.h. zwei- bis dreimal so oft wie bei den Nicht-Zöliakiepatienten. Diese Erkenntnis läßt daran denken, daß objektivere Methoden der

Messung des Kalkgehaltes wie die Bestimmung der Corticalisdicke des Metakarpale II (23) die diagnostische Wertigkeit einer solchen Untersuchung noch verbessern kann. In 20 % wurden auch Calciumverminderungen unter 4,2 mEq/l beobachtet und dreimal so häufig wie unter den Kontrollen Erhöhungen der Phosphatwerte. Selten aber reagierte die alkalische Phosphatase. Den drei Symptomen Calcium, alkalische Phosphatase und Phosphat kommt aber keine wesentliche primärdiagnostische, sondern höchstens eine ergänzend diagnostische Bedeutung zu. Das Knochenkernentwicklungsalter war unter den Zöliakien wie Nicht-Zöliakien gleich häufig vermindert.

Aufgrund des vorliegenden Laboruntersuchungsmaterials läßt sich sagen, daß sich mit Hilfe des D-Xylose-Tests, der natürlich nach Möglichkeit vor Beginn einer glutenfreien Ernährung durchgeführt werden sollte, einer Bestimmung des Serum Eisenwertes, des Gesamteiweißes und der genaueren Untersuchung des Kalkgehaltes eines Handskelettes die Gruppe der Zöliakieverdächtigen wesentlich einengen läßt.

Obwohl die Mehrzahl der Körpergewichte unserer Kinder mit Zöliakie unter der 3. Perzentile lagen, galt dies nicht für die Körperlänge, die nur bei 30 % stark erniedrigt war. Für die Nicht-Zöliakien war es etwas anders, insofern als 20 % weniger sehr untergewichtig waren. Für die Körperlänge galt aber praktisch das gleiche, d. h. diese kann kaum als Differentialdiagnostikum herangezogen werden. Ein Diagramm (Abb. 10) soll die Abhängigkeit der Körpergröße der Zöliakiepatienten von der Dauer der Erkrankung erläutern. Man sieht daraus, wie mit zunehmender Erkrankungsdauer auch die Körperlänge zurückbleibt, eine seit längerem beobachtete (12) und nicht unerwartete Erscheinung.

Es ist also festzustellen, daß mindestens die Hälfte der Nicht-Zöliakien nach dem, was wir jetzt wissen, nicht unter dem Verdacht auf eine Zöliakie hätte biopsiert werden müssen. Mit der häufigeren Anwendung aussagekräftigerer Labormethoden wäre der Kreis der Zöliakieverdächtigen wahrscheinlich noch stärker einzuschränken. Interessant ist, daß der Durchfall oder der massige Stuhl keinen so hohen Stellenwert haben wie häufig angenommen. Es gibt auch Zöliakiekinder mit

einer Obstipation oder normalen Stühlen. Dennoch müssen wir kritisch anmerken, daß Durchfälle ohne eine Gedeihstörung schon einmal eine Indikation für eine Biopsie sein können, nämlich dann, wenn man einen Disaccharidasemangel vermutet. Im Kindesalter sind aber die angeborenen Disaccharidasemangelzustände sehr selten und gehen in der Regel mit wässrigen Durchfällen einher. Außerdem würde eine Laktoseintoleranz auf Milchzuckerentzug prompt reagieren und durch eine orale Belastung mit der adäquaten Menge, d. h. 1 - 2 g/kg wieder zum Durchfall führen. Dasselbe gilt für den Saccharase-Isomaltasemangel, wo die Exposition mit Rohrzucker durchgeführt werden mußte. Beides sind einfache Möglichkeiten der klinischen oder auch hausärztlichen Differenzierung. Bei positiven Belastungszeichen wäre aber auch dann eine Dünndarmsaugbiopsie zu empfehlen, um die Befunde anhand der gemessenen Disaccharidaseaktivitäten der Mukosa zu bestätigen. Bleiben die sekundären Disaccharidasemangelzustände, sei es, daß sie in der Folge einer akuten viralen Gastroenteritis, einer Lambliasis oder einer Kuhmilchproteinintoleranz aufgetreten wären. Im vorliegenden Material wurde ein sekundärer Disaccharidasemangel fast ausschließlich unter den Zöliakiepatienten beobachtet.

Young und Pringle haben 1971 (38) die Symptome und Befunde von 110 biopsierten Zöliakiekindern zusammengestellt. Ihnen ging es dabei nur um die Häufigkeitsverteilung ihrer Daten. Sie kamen dabei zum Teil zu ähnlichen Ergebnissen wie wir. Die Gedeihstörung, eine Leibblähung, abnorme Stühle und Erbrechen wurden etwa ebenso häufig beobachtet, während die Anorexie häufiger als in unserer Serie beschrieben wurde. Vielleicht war die mangelhafte Aufmerksamkeit unserer Untersucher für den Unterschied verantwortlich. Sehr viel häufiger fand sich in dem Londoner Krankengut eine Anämie, während die Gesamteiweißerniedrigung nur wenig häufiger vorkam. Eine längere Erkrankungsdauer lag nicht vor, so daß der Unterschied für die Anämie nicht ganz verständlich ist. Möglicherweise waren die Ernährungsvoraussetzungen schlechtere als bei unseren Patienten.

Nach wie vor bleibt die Hauptindikation für die Dünndarmsaugbiopsie der Zöliakieverdacht. Wenn auch behauptet wird, daß es kein zuverlässiges Screening (33) für die Zöliakie gibt, es sei denn die Dünndarm-

saugbiopsie, so läßt sich doch die Wahrscheinlichkeit, daß ein gegebener Patient Zöliakie hat, mit Symptomen und relativ einfachen Laboruntersuchungen wahrscheinlich machen. Wenn wir auch der Meinung sind, daß die Dünndarmsaugbiopsie kein schwerer Eingriff ist, so braucht sie doch wie alle Untersuchungen ihre Indikation. Immerhin werden dabei die Kinder einer relativ unangenehmen Prozedur unterzogen und Röntgenstrahlen ausgesetzt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchung der mit Hilfe der Saugbiopsie gewonnenen Dünndarmmukosa steht im Mittelpunkt der Zöliakie-Diagnostik. Eine flache zottenlose Schleimhaut spricht fast ausnahmslos und bis zum Beweis des Gegenteils für diese Erkrankung.

An diesem Befund muß die Wertigkeit aller klinischen Symptome und aller anderen Labormethoden gemessen werden.

Das Ziel dieser Untersuchung war es zunächst, die Häufigkeit verschiedener Symptome und pathologischer Ergebnisse einfacher Laboruntersuchungen von unter Zöliakie-Verdacht biopsierten Kindern festzustellen, und die verschiedenen Parameter der zöliakiekranken Kinder ($n = 124$) den nicht zöliakiekranken ($n = 243$) gegenüberzustellen. Auf diese Weise ließen sich die für die Zöliakie typischen Symptome schärfer herausstellen, als wenn nur die Symptome der Zöliakiekranken allein aufgelistet worden wären.

Es stellte sich heraus, daß die Gedeihstörung ein fast 100 %iges Symptom der Zöliakie ist. Obwohl die abnormen Stühle an 2. Stelle rangierten, kam ihnen im Vergleich zur anderen Gruppe, wo sie ebenso oft beobachtet wurden, keine differenzierende Bedeutung zu. Anders war es mit dem dritthäufigsten Symptom der Zöliakie, dem geblähten Abdomen, welches bei 85 % der Patienten - und damit doppelt so oft wie in der Kontrollgruppe - ausdrücklich beobachtet wurde. Da die übrigen 15 % mehrere zusätzliche Symptome und Befunde (Erbrechen, Appetitlosigkeit, Wesensveränderung, Serum Eisenwerte unter $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, D-Xylose-Test unter 10 %) aufwiesen, die alle sehr viel häufiger unter den Zöliakiekranken vorkamen, sollten in Zukunft nur dann Patienten ohne Gedeihstörung und Leibblähung biopsiert werden, wenn mindestens zwei der eben genannten pathologischen Symptome gegeben sind. Die Zahl der Zöliakieverdächtigen ließe sich damit etwa um die Hälfte einschränken.

Die Eisenmangelanämie kommt nur bei den älteren unbehandelten Kindern häufiger vor und ist erst da von differentialdiagnostischer Bedeutung.

Die wertvollen diagnostischen Hilfsmittel wie der D-Xylose-Test, die Serum Eisenbestimmung, die Untersuchung auf präzipitierende Antikörper gegen Gliadin, die Bestimmung des Gesamt-Eiweißes im Serum und der Nachweis des Kalkmangels im Handskelett sollten nach Möglichkeit vor jeder Dünndarmbiopsie durchgeführt sein.

Auf die mikroskopische Stuhluntersuchung auf unverdaute Bestandteile kann jedoch in Zukunft verzichtet werden.

Die Kuhmilchproteinintoleranz kann mit ähnlichen Symptomen und Befunden wie die Zöliakie einhergehen. Wenn dabei eine völlig zottenlose Mukosa beobachtet wird - was selten vorkommt - kann es zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten mit der Zöliakie kommen.

LITERATURVERZEICHNIS

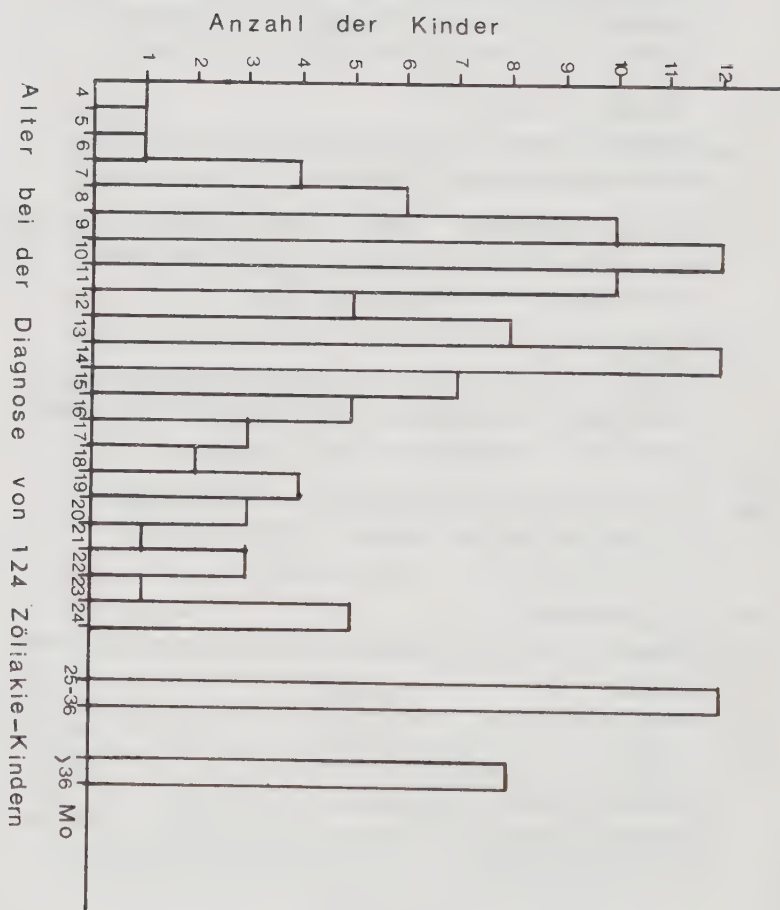
- (1) BAKER, S.J. and HUGHES, A.
A multiple retrieving small intestinal biopsy tube.
Lancet 1960/II, S. 686 - 687.
- (2) BOOTH, C.C., STEWARD, J.S., HOLMES, R. and
BRACKENBURY, W.
Dissecting microscope appearances of intestinal mucosa. In:
Intestinal biopsy, Ciba Foundation Study Group No. 14.
Boston/Mass: Little, Brown & Co. 1962. S. 2 - 19.
- (3) BRANDBORG, L.L., RUBIN, C.E. and QUINTON, W.E.
A multipurpose instrument for suction biopsy of the esophagus,
stomach, small bowel and colon.
Gastroenterology 37 (1959) S. 1 - 16.
- (4) BÜRGLIN-WOLFF, A. und BERGER, E.
Experientia, Basel 1963, S. 19, 22.
- (5) BÜRGIN-WOLFF, A. und JUST, M.
Schweizer medizinische Wochenschrift 93 (1963) S. 760.
- (6) CROSBY, W.H. and KUGLER, H.W.
Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy
capsule.
Amer. J. dig. Dis. 2 (1957) S. 236 - 241.
- (7) DICKE, W.K.
Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige invloed von sommige
graansorten op de lijder aan coeliakie.
Thesis, Utrecht 1950.
- (8) FANCONI, G.
Der intestinale Infantilismus und ähnliche Formen der chroni-
schen Verdauungsstörung. Ihre Behandlung mit Früchten und
Gemüsen.
Jahrb. Kinderheilk. Beih. Nr. 21. Berlin, S. Karger 1928.

- (9) GEE, S.
On the coeliac affection.
St. Bart. Hosp. Rep. 24, (1888) S. 17 - 20.
- (10) HAAS, S. V.
Value of banana treatment of Celiac disease.
Amer. J. Dis. Childr. 28 (1924), S. 421.
- (11) HALLMANN, L.
Klinische Chemie und Mikroskopie.
Stuttgart, G. Thieme-V., 1960. S. 112, 109.
- (12) HAMILTON, J. R., LYNCH, M. J. and REILLY, B. J.
Active Coeliac Disease in Childhood. Clinical and Laboratory Findings of Forty-two Cases.
Quarterly Journal of Medicine, New Series XXXVIII, No. 150, April 1969, S. 135 - 158.
- (13) HARDWICK, C.
Prognosis in coeliac disease. A review of seventy-three cases.
Arch. Dis. Childh. 14, (1939), S. 279 - 294.
- (14) HARMS, K.
Die Bedeutung des oralen d-Xylose-Testes in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Cöliakie.
Zeitschrift für Kinderheilkunde 114, (1973), S. 221 - 232.
- (15) HERTER, C. A.
On infantilism from chronic intestinal infection.
New York, Macmillan 1908.
- (16) HEUBNER, O.
Über schwere Verdauungsinsuffizienz beim Kinde jenseits des Säuglingsalters.
Jahrb. Kinderheilk. 70, 3. Folge, Bd. 20 (1909), S. 667 - 700.
- (17) HOWLAND, J.
Prolonged intolerance to carbohydrates.
Trans. Amer. Pediatr. Soc. 44, 11 (1921).

- (18) JONES, W.C. and DI SANT'AGNESE, P.A.
Laboratory aids in the diagnosis of malabsorption in pediatrics,
2. Xylose absorption test.
J. Pediat. 62 (1963) S. 51.
- (19) KRAINICK, H.G. et. al.
Weitere Untersuchungen über den schädlichen Weizenmehleffekt
bei der Coeliakie. 1. Die akute Gliadinreaktion (Gliadinschock).
Helvet. Pädiat. Acta 13 (1958) S. 432 - 454.
2. Die Wirkung der enzymatischen Abbauprodukte des Gliadin.
Helvet. Pädiat. Acta 14 (1959) S. 124 - 140.
- (20) LENTZE, M., SCHAUB, J., and HARMS, K.
A simple and rapid Thin-Layer Chromatographic Method for
the Assay of Intestinal Disaccharidases.
Clinica Chimica Acta 33 (1971) S. 301 - 307.
- (21) MCCARTHY, C.F., GOUGH, K.R., RODRIGUEZ, M. and
READ, A.E.
Peroral intestinal mucosal biopsy with a small Crosby Capsule.
Brit. med. J. 1964/I, S. 1620.
- (22) McCRAY, W.M.
The Inheritance of Coeliac Disease. Coeliac Disease. Pro-
ceedings of an International Conference held at the Royal
Postgraduate Medical School, London 1969. Edinburgh and
London, Churchill Livingstone 1970. S. 62.
- (23) NUSSLE, D. et. al.
The significance of reduction of bone mass in children with
coeliac disease, assessed by measurement of metacarpal cor-
tical thickness. Proceedings of Pediatric societies. European
Society for Paediatric Gastroenterology. 6th Annual Meeting
in Helsinki, Aug. 29 - 30, 1973.
Acta Paediatr. Scand. 63, 1974, S. 656 - 657.

- (24) PAULLEY, J.W.
Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea;
jejunal and lymph node biopsies.
Brit. med. J. 1954 II, S. 1318 - 1321.
- (25) ROSSIPAL, E.
Bestimmung präzipitierender Antikörper gegen Kleberproteine
zur Kontrolle der Einhaltung einer glutenfreien Diät bei Cöliakie.
Archiv für Kinderheilkunde, Bd. 13, Stuttgart, F. Enke 1971.
S. 270 - 276.
- (26) RUBIN, C.E. and DOBBINS III, W.O.
Peroral biopsy of the small intestine. A review of its diagnostic
usefulness.
Gastroenterology 49 (1965) S. 676 - 697.
- (27) SAKULA, J. and SHINER, M.
Coeliac disease with atrophy of the small intestinal mucosa.
Lancet 1957 II, S. 876 - 877.
- (28) SHELDON, W.
Celiac disease.
Pediatrics 23 (1959), S. 132 - 145.
- (29) SHINER, M.
Duodenal biopsy.
Lancet I (1956), S. 17 - 19.
- (30) SHMERLING, D.H.
Peroral intestinal mucosal biopsies in infants and children.
Helvet. Paediatr. Acta, Supplementum XXII (1970) S. 5 - 20.
- (31) Ders.
op. cit. S. 16.
- (32) Ders.
op. cit. S. 23 - 24.
- (33) Ders.
op. cit. S. 25.

- (34) Ders.
Screening tests in coeliac disease. Coeliac disease. Proceedings of the Second International Coeliac Symposium. Leiden, H.E. Stenfert Kroese B.V. 1974. S. 339 - 345.
- (35) THAYSEN, T.E.H.
Nontropical sprue: A study in idiopathic steatorrhoea. Copenhagen, Levin and Munksgaard 1932.
- (36) VAN DE KAMER, J.H., TEN HUININK, H.B. and WEYERS, H.A.
Rapid method for the determination of fat in the feces. J. biol. Chem. 177 (1949) S. 347 - 355.
- (37) VISAKORPI, J.K.
Definition of coeliac disease in children. Coeliac disease. Proceedings of the Second International Coeliac Symposium. Leiden, H.E. Stenfert Kroese B.V. 1974. S. 10 - 16.
- (38) VON ESSEN, R. and SAVILAHTI, E. and PELKONEN, P.
Reticulin Antibody in Children with Malabsorption. The Lancet, May 27, (1972). S. 1158.
- (39) WALKER-SMITH, J.
Dissecting microscope appearance of small bowel mucosa in children. Arch. Dis. Childh. 42 (1967) S. 626 - 630.
- (40) YOUNG, W.F. and PRINGLE, E.M.
110 children with Coeliac Disease, 1950 - 1969. Archives of Disease in Childhood, 1971, 46, S. 421.



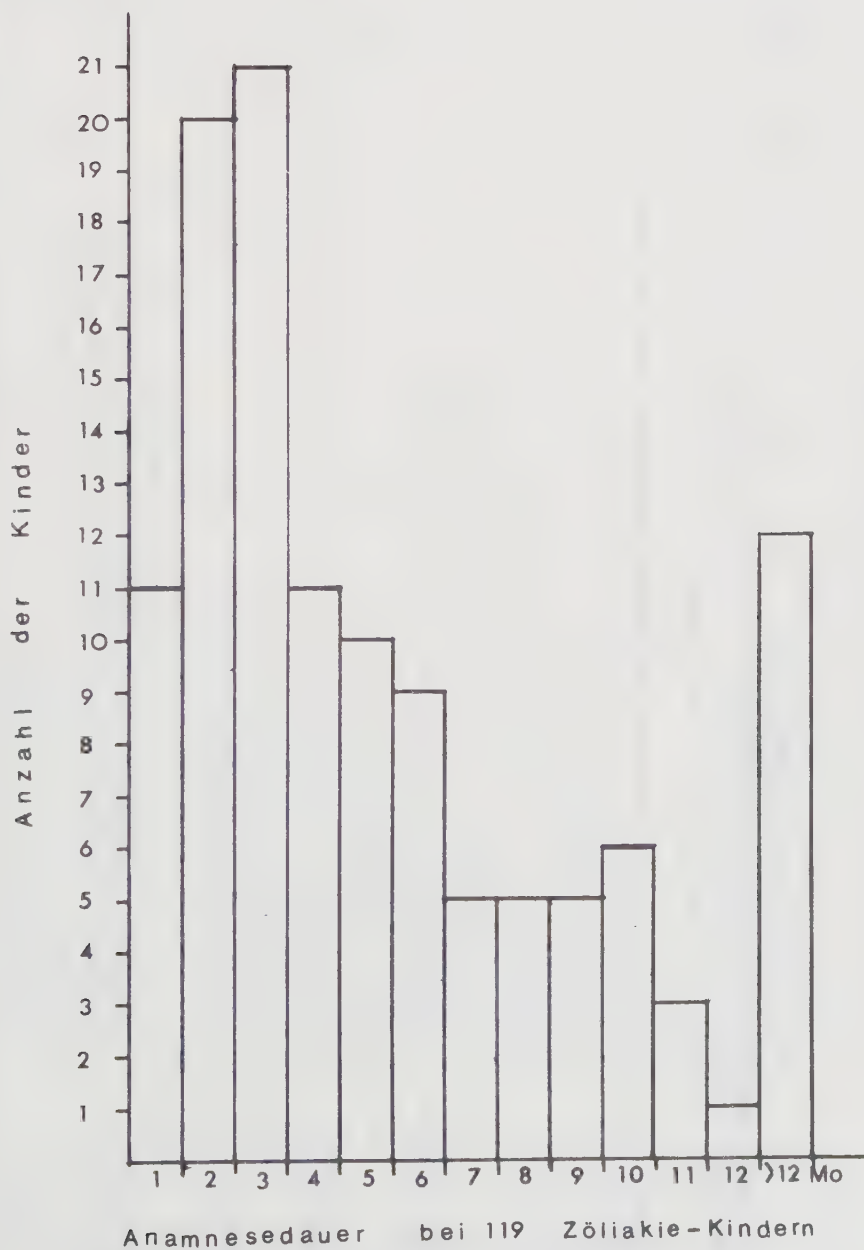
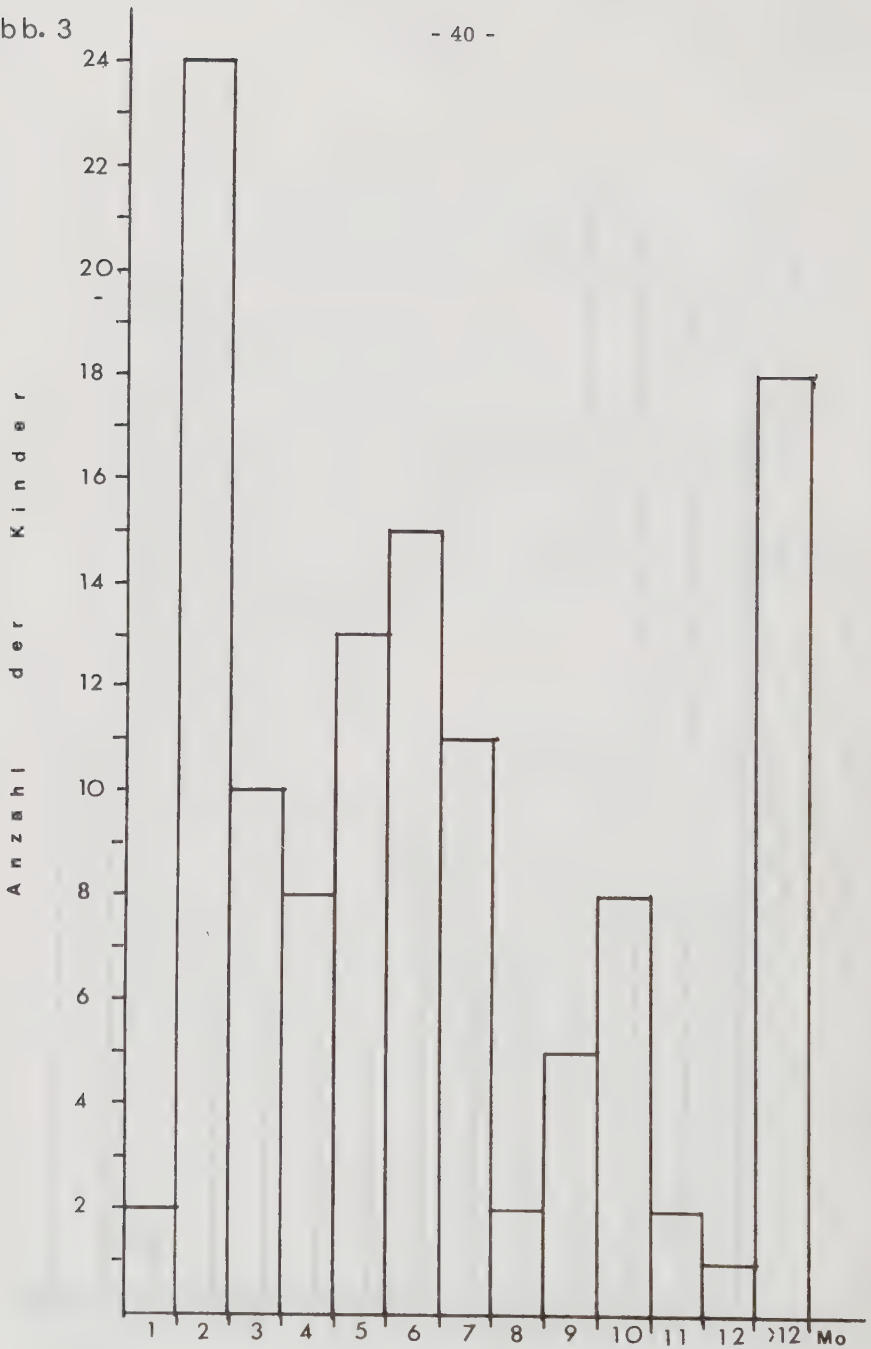


Abb. 3

- 40 -



Zeitintervall zwischen der ersten glutenhaltigen Ernährung und dem Auftreten der Symptome bei 119 Zöliakie-Kindern

Abb. 4

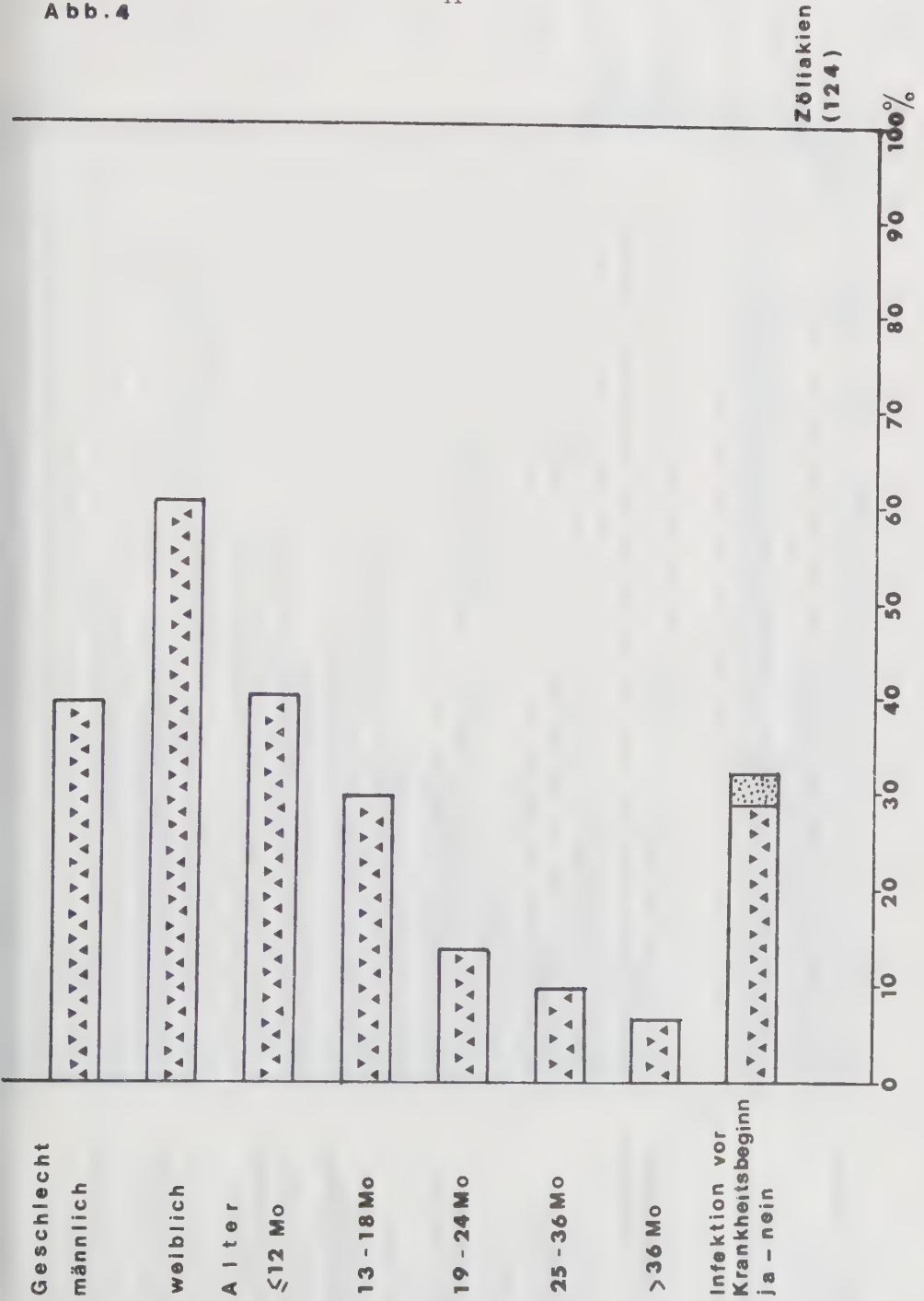
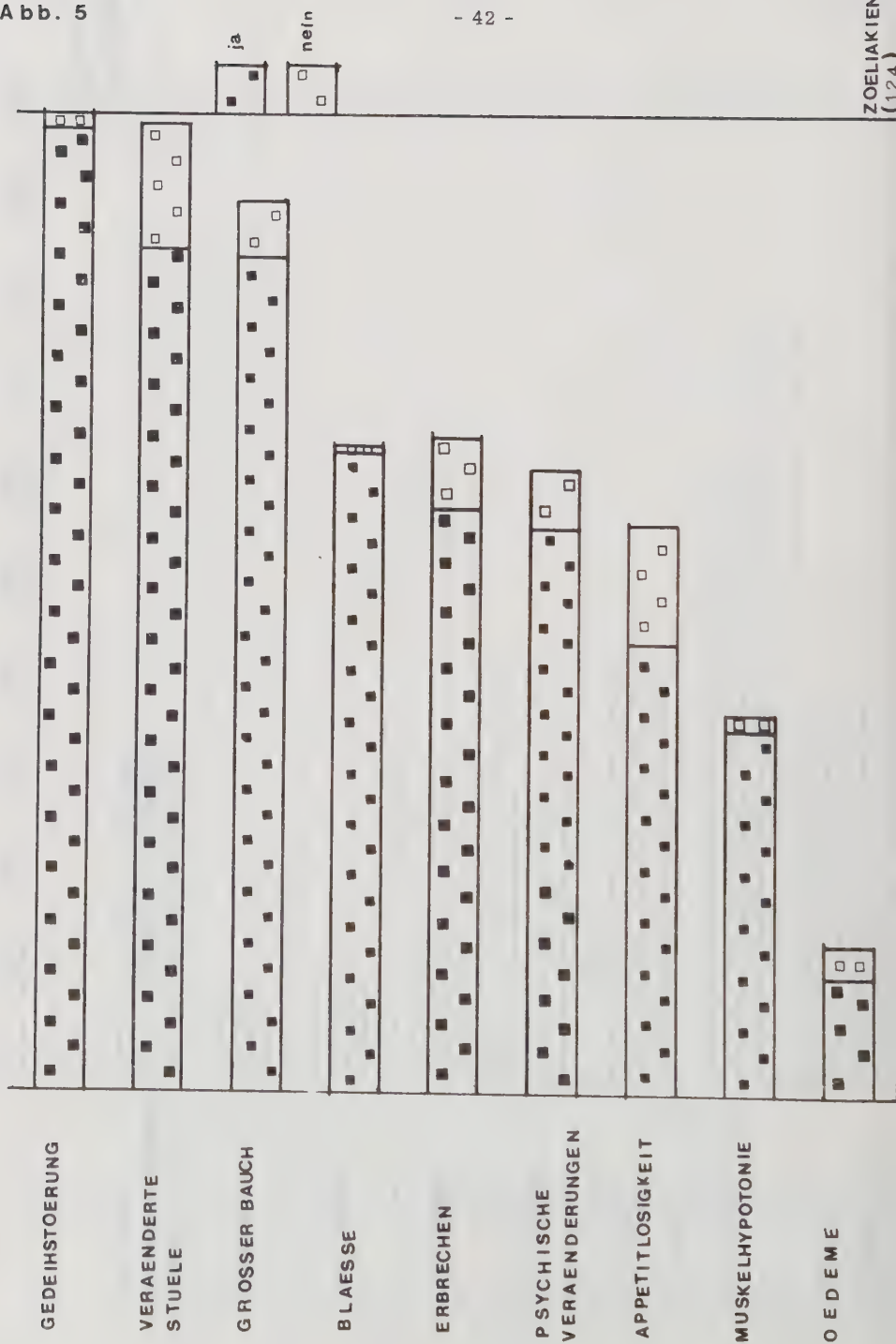


Abb. 5

- 42 -



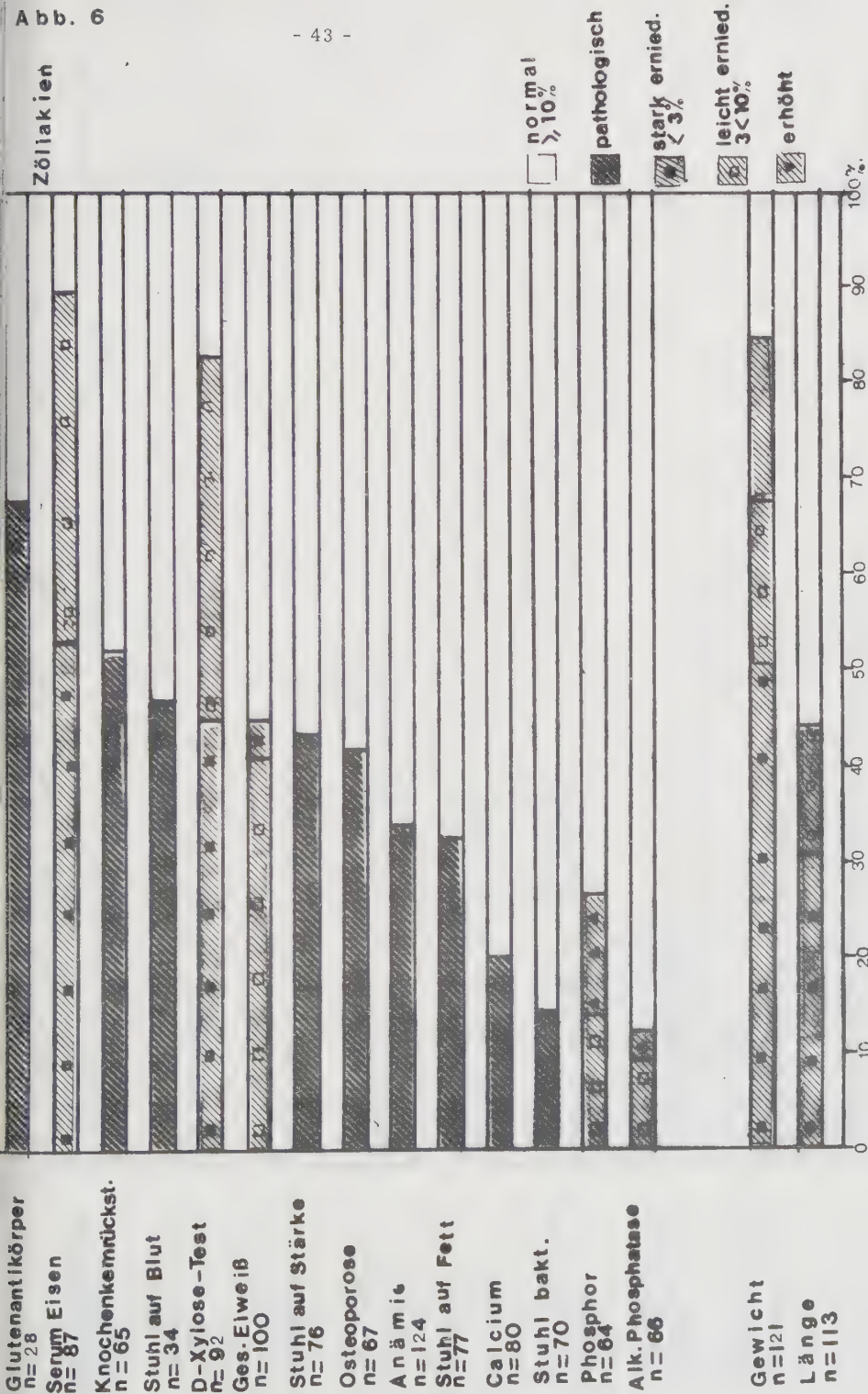


Abb. 7

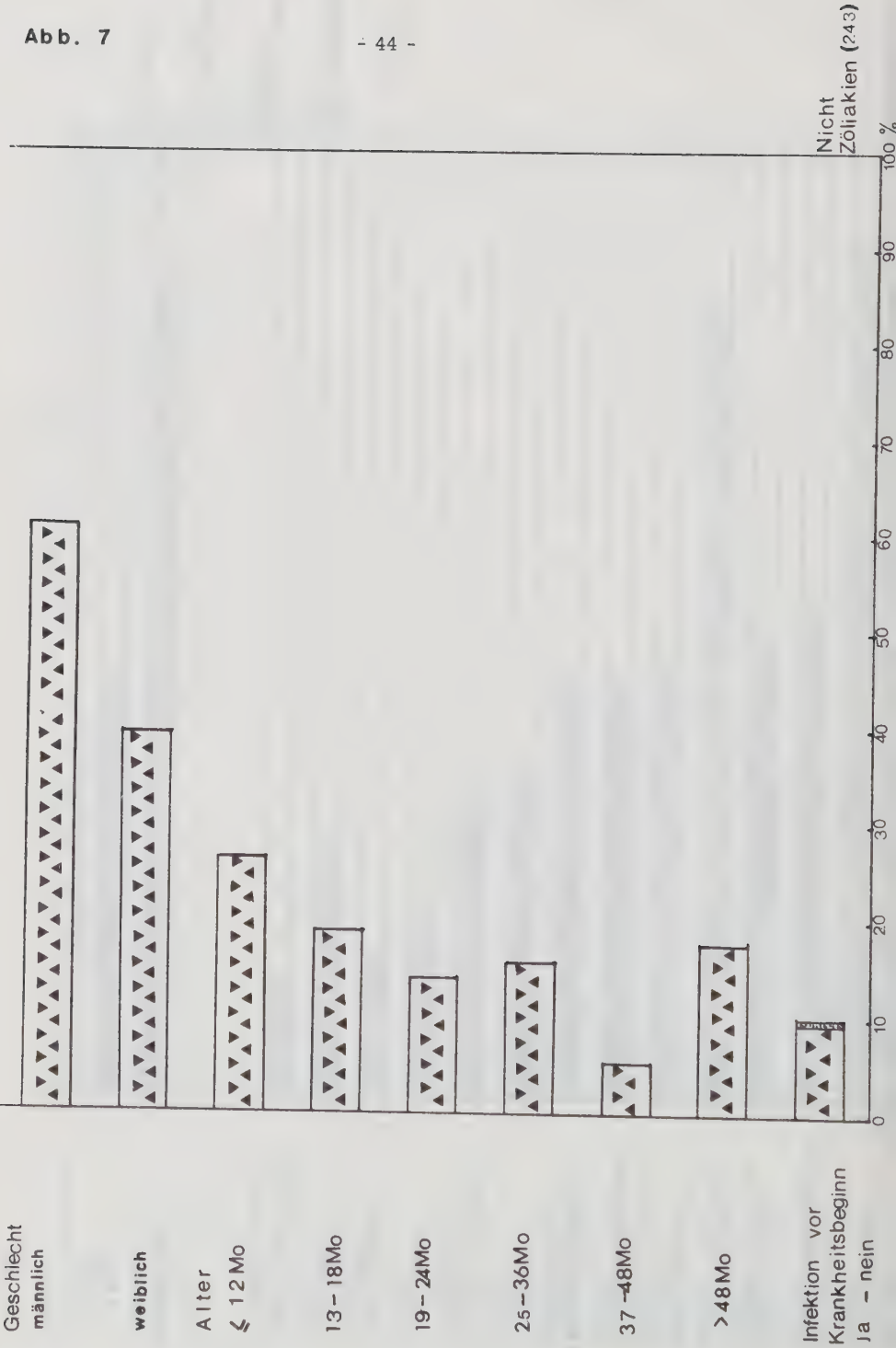
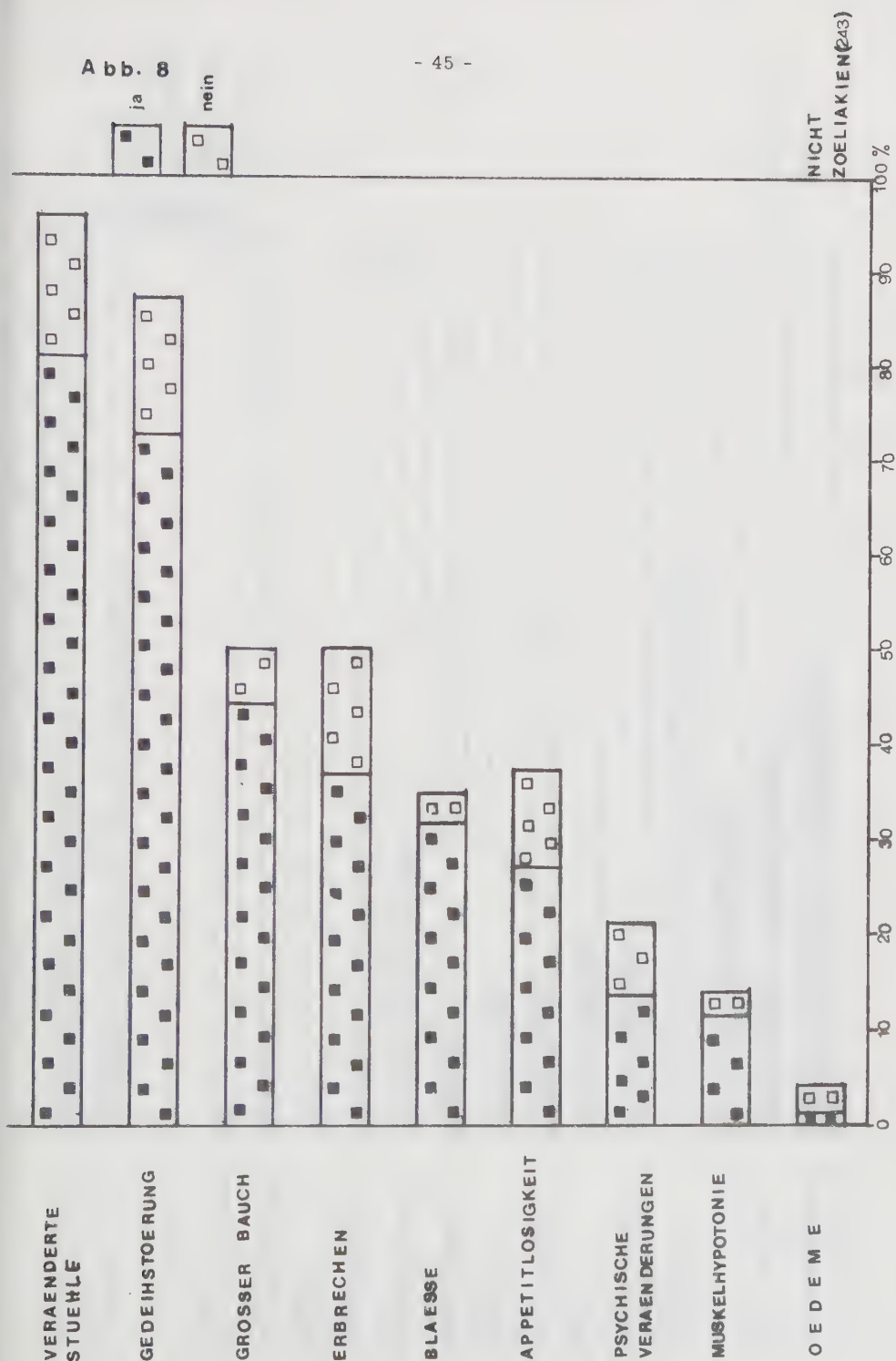


Abb. 8

- 45 -





Länge in Perzentilen

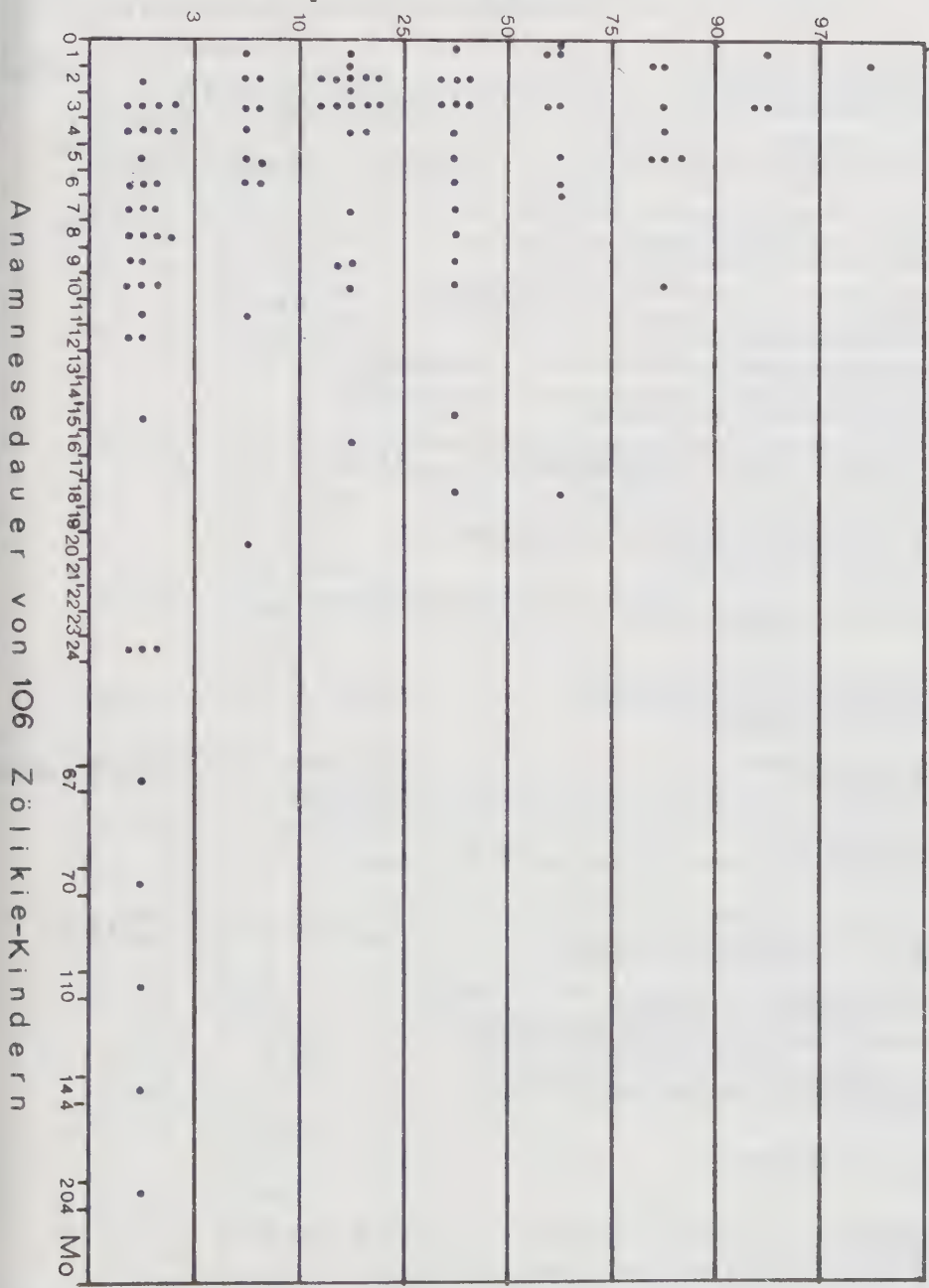
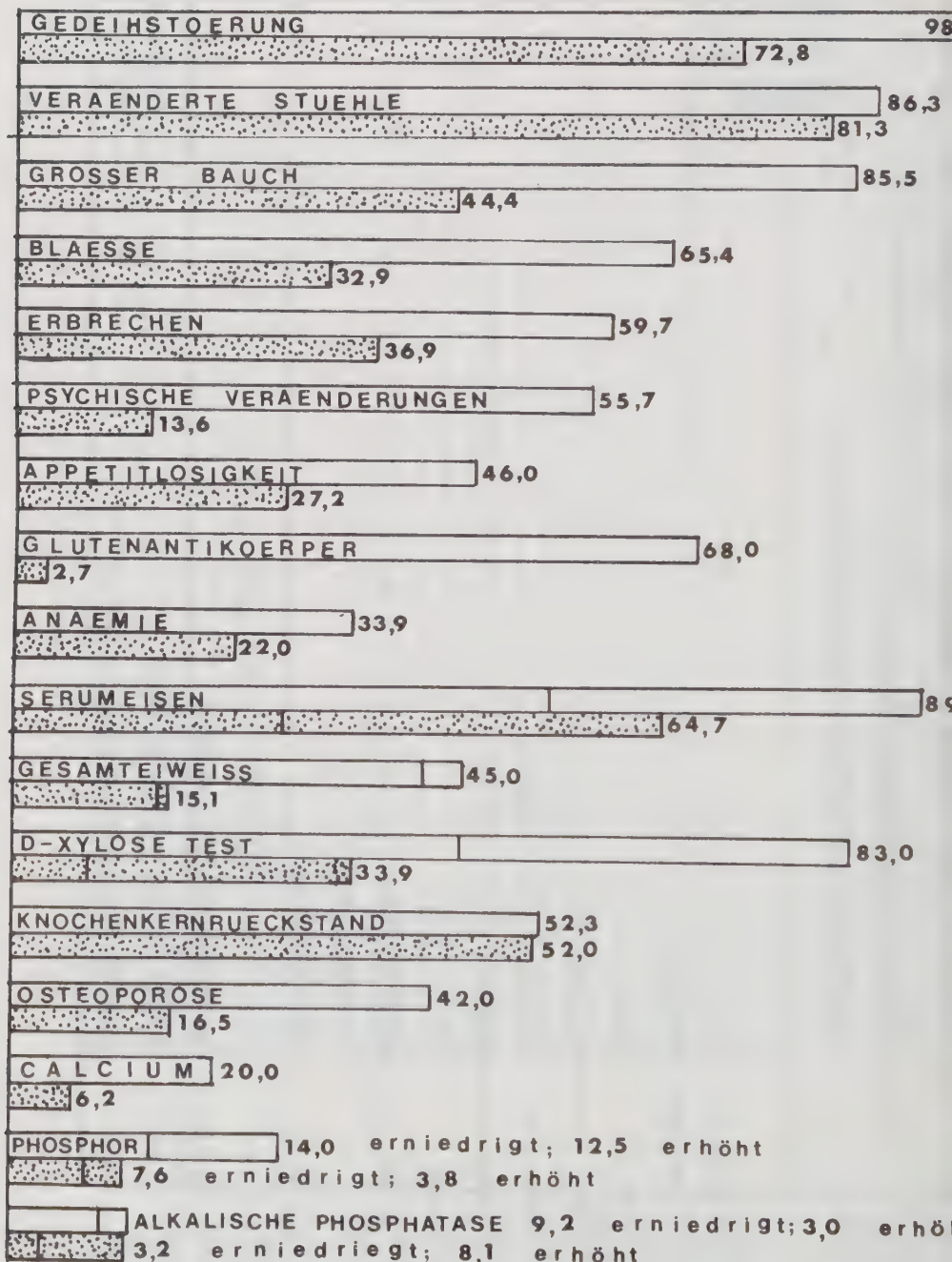


Abb.11 SYNOPSIS DER WESENTLICHEN SYMPTOME UND BEFUNDE
VON ☐ ZÖLIAKIE-UND ☒ NICHT-ZÖLIAKIEKRANKEN (in %)



COMPUTER- FRAGEBOGEN

NR. 1	LAUFENDE NUMMER	/	/
NR. 2	NAME	/	/
NR. 3	VORNAME	/	/
NR. 4	GEBURTSDATUM	/ / / / / /	/
NR. 5	GESCHLECHT	MÄNNLICH / /	WEIBLICH / /
NR. 6	NATIONALITÄT	DEUTSCH / /	AUSLÄNDER / /
NR. 7	FAMILIENANAMNESE	KI	/ /
	AUFFÄLLIG / /	UNAUFFÄLLIG	/ /
NR. 8	GEBURTSGEWICHT	KI	/ /
	NORMAL (> 2500) / /	UNTERGEWICHTIG (< 2500)	/ /
NR. 9	ERNÄHRUNG.	GLUTENHALTIGE ERNÄHRUNG	
	ANZAHL DER MONATE VOR AUFTRETEN DER ERSTEN SYMPTOME		/ /
NR. 10	INFEKTION VOR KRANKHEITSBEGINN	KI	/ /
		JA / /	NEIN / /
	GRIPPE / /	ENTERITIS / /	IMPfung / /
	MIT ZUSATZERKRANKUNG / /	OHNE ZUSATZERKRANKUNG / /	
		SONSTIGES	/ /
NR. 11	GEDEIHSSTÖRUNG	KI	/ /
		JA / /	NEIN / /
	UNGENÜGEND GEWICHTSZUNAHME / /	GEWICHTSABNAHME	/ /
NR. 12	APPETITLOSIGKEIT	KI	/ /
		JA / /	NEIN / /
NR. 13	ERBRECHEN	KI	/ /
	JA / /	NEIN / /	HÄUFIG / / SELTEN / /
Nr. 14	STUHL	KI	/ /
	DURCHFALL JA / /	NEIN / /	GELEGENTLICH / /
	MASSIGER STUHL JA / /	NEIN / /	GELEGENTLICH / /
	OBSTIPATION JA / /	NEIN / /	GELEGENTLICH / /
NR. 15	GROSSER BAUCH	KI	/ /
	JA / /	NEIN / /	LEICHT / / STARK / /
NR. 16	BLÄSSE	KI	/ /
	JA / /	NEIN / /	LEICHTE / / STARKE / /

NR.	17	ÖDEME	KI	//
		JA // NEIN // LEICHTE //	STARKE //	
NR.	18	MUSKELHYPOTONIE	KI	//
		JA // NEIN // LEICHTE //	STARKE //	
NR.	19	PSYCHISCHE VERÄNDERUNGEN	KI	//
		JA // NEIN // LEICHTE //	STARKE //	
NR.	20	ZUSÄTZLICHE ANAMNESTISCHE ANGABEN	KI	//
		JA // NEIN //		
NR.	21	GLUTENFREIER BEHANDLUNGSVERSUCH VOR BIOPSIE	KI	//
		JA // NEIN //		
		1 WO // 2 WO // 3 WO // 4 WO // 4 WO //		
NR.	22	GEWICHT PERZENTILE INTERVALL	KI	//
		◀ 3 // 3 BIS 10 // 10 BIS 25 //		
		25 BIS 50 // 50 BIS 75 // 75 BIS 90 //		
		90 BIS 97 //	◻ ODER = 97 //	
NR.	23	LÄNGE PERZENTILE INTERVALL	KI	//
		◀ 3 // 3 BIS 10 // 10 BIS 25 //		
		25 BIS 50 // 50 BIS 75 // 75 BIS 90 //		
		90 BIS 97 //	◻ ODER = 97 //	
NR.	24	ANÄMIE	KI	//
		JA (HB◀11,2 G%) // NEIN //		
NR.	25	SERUM EISEN	KI	//
		NORMAL (60 - 120 µG%)		//
		ERHÖHT (◻ 120 µG%)		//
		ERNIEDRIGT (30 - 60 µG%)		//
		SEHR ERNIEDRIGT (◀ ODER = 30 %)		//
NR.	26	CALCIUM	KI	//
		NORMAL // ERHÖHT // ERNIEDRIGT //		
NR.	27	PHOSPHOR	KI	//
		NORMAL // ERHÖHT // ERNIEDRIGT //		
NR.	28	ALKALISCHE PHOSPHATASE	KI	//
		NORMAL // ERHÖHT // ERNIEDRIGT //		
NR.	29	GESAMTEIWEISS	KI	//
		NORMAL (6 - 8 G%)		//
		ERHÖHT (◻ 8 G%)		//
		ERNIEDRIGT (4 - 6 G%)		//
		SEHR ERNIEDRIGT (◀ 4 G%)		//

- NR. 30 GLUTENANTIKÖRPER KI //
JA // NEIN //
- NR. 31 STUHL CHEMISCH FETT KI //
JA // NEIN // LEICHT // STARK //
- NR. 32 STUHL CHEMISCH STÄRKE KI //
JA // NEIN // LEICHT // STARK //
- NR. 33 STUHL CHEMISCH BLUT KI //
JA // NEIN // LEICHT // STARK //
- NR. 34 STUHL BAKTERIOLOGISCH KI //
AUFFÄLLIG // UNAUFFÄLLIG //
- NR. 35 D-XYLOSE TEST IN URIN KI //
NORMAL // LEICHT PATHOLOGISCH (> 10 % < 15 %) //
STARK PATHOLOGISCH (< ODER = 10 %) //
- NR. 36 RÖNTGEN HANDWURZEL KI //
OSTEOPOROSE JA // NEIN //
- NR. 37 RÖNTGEN HANDWURZEL
KNOCHENKERNRÜCKSTAND KI //
JA // NEIN // LEICHT // STARK //
- NR. 38 DAUER ZWISCHEN ERSTEN SYMPTOMEN UND BIOPSIE
KI //
1 - 3 MO // 3 - 6 MO // 6 - 9 MO //
9 -12 MO // 12 -15 MO // 15 -18 MO //
18 -24 MO // > 24 MO //
- NR. 39 GRUND ZUR BIOPSIE
ZÖLIAKIEVERDACHT //
KEIN ZÖLIAKIEVERDACHT //
- NR. 40 ABSCHLIESSENDE DIAGNOSE
ZÖLIAKIE //
NICHT ZÖLIAKIE //
- NR. 41 ALTER ZUM ZEITPUNKT DER DIAGNOSE //

Meinem Doktorvater, Herrn Dr. K. Harms, danke ich für sein unermüdliches Interesse und seine effektive Unterstützung.

LEBENS LAUF

Ich, Ariadne Malamitsi, wurde am 12. 8. 1949 in Athen (Griechenland) als erste Tochter des Universitätsprofessors Wassilios Malamitsis und seiner Frau Maria Malamitsi, geb. Karapati, geboren. Ich besuchte von 1955 - 1961 die 35. Staatsvolksschule in Athen, absolvierte im Zeitraum von 1961 - 1967 die Deutsche Schule Athen - Dörpfeld Gymnasium und legte am 1. 7. 1967 das Abitur ab. In der Folge inskribierte ich nach Ablegung der Aufnahmeprüfung an der Medizinischen Fakultät der Universität Athen und erlangte am 30. 6. 1973 das Diplom der Medizin. Den Sommer 1970 verbrachte ich als Famulant im Städtischen Bürgerhaus Hospital von Berlin in der Internen Abteilung, den Sommer 1971 in der gleichen Funktion im Akademischen Ziekenhuis in Gent (Belgien) in der Kinderklinik, den Sommer 1972 endlich im Hôpital Bouccicaut in Paris auf der chirurgisch-endokrinologischen Station. Vom Okt. 1973 bis Ende Sept. 1974 begann ich die Fachausbildung in Pädiatrie auf der Universitäts-Kinderklinik in Wien (Österreich) mit Mitteln des Österreichischen Ministeriums für Wissenschaft und Forschung, setzte sie vom 1. Okt. 1974 bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes an der Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Hauner-schen Kinderspital in München fort.

Die ärztliche Tätigkeit wurde am 12. 8. 1952 in Wien aufgenommen. Dort als erste Tochter des Internistenprofessors Wilhelm Winkler und seiner Frau Maria Winkler, geb. Karagall, geboren. Im Herbst 1952 - 1953 die 32. Klassenprüfung in Athen, anschließend im Zeitraum von 1953 - 1957 die Deutsche Schule Athen - Tätigkeit in Griechenland und tags am 1. 7. 1957 das Abitur an der Technischen Hochschule in Athen und die anschließende Aufnahme an der Medizinischen Fakultät der Universität Athen und Erlangung am 20. 8. 1958 des Doktortitels. Im Sommer 1959 verbrachte ich als Fellow am Kaiser-Wilhelm-Institut für Kinderkrankheiten in Berlin. Im Sommer 1961 in der gleichen Funktion im Akademischen Krankenhaus in Göttingen. Im Sommer 1962 an der Kinderklinik, dem Sommer 1963 an der Kinderklinik in Paris auf der chirurgisch-gynäkologischen Abteilung. Im Sommer 1964 bis Ende Sept. 1964 begann ich die Facharztausbildung in Göttingen auf der Kinderklinik in Wien (Österreich) mit Mitglied des Österreichischen Akademischen Vereins für Kinder- und Frauenheilkunde. Seit dem 1. Okt. 1964 bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes an der Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Hauner-Krankenhaus in München fort.



